

Université de Sherbrooke

Métabolisme du DHA lors du vieillissement

par

Milène Vandal

Département de physiologie et biophysique

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé

En vue de l'obtention du grade de

Maître ès science (M. Sc.) en physiologie

Date : 11 juin 2008



Library and  
Archives Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Published Heritage  
Branch

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file* *Votre référence*  
*ISBN: 978-0-494-49629-9*  
*Our file* *Notre référence*  
*ISBN: 978-0-494-49629-9*

**NOTICE:**

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

**AVIS:**

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

■\*■  
**Canada**

## Résumé

L'acide docosahexaénoïque (DHA) est un acide gras polyinsaturé oméga-3 (AGPI  $\omega$ 3) concentré dans le poisson. Il est l'AGPI  $\omega$ 3 présent en plus grande quantité dans le cerveau. Une étude épidémiologique a démontré que la consommation de deux portions de poisson par semaine peut ralentir le rythme du déclin cognitif qui survient avec le vieillissement. Il est donc possible que le vieillissement soit associé à une diminution de la capacité du corps à intégrer le DHA, ce qui pourrait en partie expliquer l'augmentation du risque de déclin cognitif avec l'âge. **Objectif** : Évaluer le métabolisme du DHA lors du vieillissement sain. Le métabolisme du DHA a été évalué grâce à deux projets : une étude impliquant une supplémentation et une autre avec un traceur.

### Étude SUPPLÉMENT

**Objectif** : Évaluer le changement plasmatique en AGPI  $\omega$ 3 chez des sujets jeunes et âgés lors d'une supplémentation en acide eicosapentaénoïque (EPA)/DHA. **Méthodes** : neuf sujets jeunes ( $24 \pm 2$  ans) et 10 sujets âgés ( $74 \pm 4$  ans) en bonne santé ont reçu des capsules d'oméga-3 (1g EPA/DHA) pendant trois semaines. Des prélèvements sanguins hebdomadaires ont permis d'évaluer la composition en acides gras dans les lipides plasmatiques. **Résultats** : Chez les sujets jeunes et âgés, le DHA ( $73 \pm 47\%$  et  $117 \pm 68\%$ ) et l'EPA ( $133 \pm 67\%$  et  $97 \pm 52\%$ )

plasmatiques ont augmenté significativement ( $p < 0,05$ ) avec la supplémentation. Le pourcentage de DHA était supérieur chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes avec la supplémentation. **Conclusion :** Les différences observées entre les sujets jeunes et âgés suggèrent qu'il existe un changement dans le métabolisme du DHA avec le vieillissement.

#### Étude TRACEUR

**Objectif :** Évaluer l'incorporation du DHA marqué au carbone 13 ( $^{13}\text{C}$ -DHA) dans les lipides totaux plasmatiques et sa  $\beta$ -oxydation chez des participants jeunes et âgés en bonne santé. **Méthodes :** six participants jeunes ( $27 \pm 3$  ans) et quatre participants âgés ( $78 \pm 2$  ans) ont ingéré une dose de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA à jeun. Des échantillons d'haleine et de sang ont été prélevés avant la prise du  $^{13}\text{C}$ -DHA, ainsi que quatre heures, 24 heures, une semaine et quatre semaines après la prise du traceur. **Résultats :** Initialement, la concentration de DHA dans les lipides totaux plasmatiques était similaire entre les groupes. Le  $^{13}\text{C}$ -DHA avait tendance ( $p = 0,055$ ) à s'incorporer davantage chez les participants âgés ( $0,80 \pm 0,35$  nmol/ml) comparativement aux jeunes ( $0,35 \pm 0,12$  nmol/ml) quatre heures après la prise du traceur. Aux autres temps étudiés, l'incorporation était similaire entre les groupes. La  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA quatre heures après la prise du traceur était supérieure chez les participants âgés ( $0,66 \pm 0,44$  % dose/h) comparativement aux jeunes ( $0,35 \pm 0,12$  % dose/h). Un mois après l'ingestion, la  $\beta$ -oxydation était similaire entre les groupes ( $\sim 5$  % dose).

**Conclusions :** Ces résultats suggèrent que l'incorporation du DHA dans les lipides plasmatiques et sa  $\beta$ -oxydation dans les heures suivant son ingestion sont influencés par l'âge. La faible  $\beta$ -oxydation du DHA sur un mois montre qu'il est davantage conservé pour des rôles structuraux plutôt qu'à des fins énergétiques.

**Conclusion générale :** L'âge est associé à une augmentation de l'incorporation du DHA dans les lipides plasmatiques qui se reflète par la plus grande augmentation du DHA dans le plasma lors d'une supplémentation chez des personnes âgées. À cause de sa plus grande incorporation, davantage de DHA est disponible pour la  $\beta$ -oxydation, ce qui explique la plus grande quantité de DHA  $\beta$ -oxydé chez les personnes âgées. Cependant la  $\beta$ -oxydation du DHA est trop faible pour entrer en contradiction avec les résultats obtenus lors de la supplémentation.

**Mots clés :** DHA, EPA, AGPI  $\omega$ 3, vieillissement, profil d'acides gras,  $^{13}\text{C}$ -DHA,  $\beta$ -oxydation.

## Table des matières

1	Introduction .....	1
1.1	Problématique.....	1
1.2	Recension des écrits .....	2
1.2.1	Synthèse, digestion, incorporation aux tissus et dégradation de l'acide docosahexaénoïque.....	2
1.2.2	Relation entre l'acide docosahexaénoïque et des problèmes de santé associés au vieillissement. ....	10
1.2.3	Adhérence thérapeutique .....	16
1.3	Résumé .....	16
1.4	Objectifs.....	17
1.4.1	Objectif général.....	17
1.4.2	Objectifs spécifiques.....	17
1.5	Hypothèses.....	18
1.5.1	Hypothèse générale.....	18
1.5.2	Hypothèses spécifiques.....	18
2	Matériel et méthodes.....	19
2.1	Description générale des deux projets.....	19
2.2	Sélection des participants.....	19
2.3	Devis expérimental .....	19
2.3.1	Visite préliminaire .....	19
2.3.2	Déroulement de l'étude SUPPLÉMENT .....	23

2.3.3	Composition des capsules d'huile de poisson O3mega+ Think.	25
2.3.4	Déroulement de l'étude TRACEUR .....	25
2.4	Collecte des échantillons .....	28
2.4.1	Sang .....	28
2.4.2	Haleine .....	28
2.5	Méthodes analytiques .....	29
2.5.1	Profil en acides gras .....	29
2.5.2	Excès de <sup>13</sup> C dans l'haleine.....	33
2.5.3	Acétone dans l'haleine.....	33
2.5.4	Insuline dans le plasma .....	33
2.5.5	β-hydroxybutyrate, cholestérol, glucose et triglycérides dans le plasma .....	34
2.6	Calculs.....	34
2.6.1	Enrichissement isotopique.....	34
2.6.2	Composition en acides gras.....	35
2.6.3	Concentration de l'insuline dans le plasma.....	36
2.6.4	Concentration de l'acétone dans l'haleine .....	36
2.7	Statistiques .....	37
2.7.1	Étude SUPPLÉMENT .....	37
2.7.2	Étude TRACEUR.....	38
3	Résultats .....	39
3.1	Étude SUPPLÉMENT .....	39

3.1.1	Évaluation de l'adhérence à la supplémentation avec le <sup>13</sup> C-glucose.....	39
3.1.2	Caractéristiques de base des participants .....	40
3.1.3	Profil d'acides gras des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude .....	40
3.1.4	Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques....	40
3.1.5	Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques.	48
3.1.6	Composition en acides gras des triglycérides plasmatiques.....	52
3.1.7	Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques. .....	55
3.1.8	Concentration de différents métabolites plasmatiques et de l'haleine .....	58
3.2	Étude TRACEUR .....	61
3.2.1	Caractéristiques de base des participants dans l'étude TRACEUR .....	61
3.2.2	Profil d'acides gras des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude .....	61
3.2.3	Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques pendant l'étude.....	61
3.2.4	Incorporation du <sup>13</sup> C-DHA dans les lipides totaux plasmatiques	66
3.2.5	β-oxydation du <sup>13</sup> C-DHA des participants de l'étude.....	66
4	Discussions et conclusions .....	71
4.1	Étude SUPPLÉMENT .....	71



4.1.1	Profils en acides gras au début de l'étude .....	71
4.1.2	Impact de la supplémentation sur le profil en acides gras .....	72
4.1.3	Impact de l'âge sur le profil en acides gras pendant la supplémentation.....	74
4.1.4	Impact de la supplémentation et de l'âge sur les marqueurs des métabolismes glucidique et lipidique.....	76
4.1.5	Conclusion.....	79
4.2	Étude TRACEUR.....	79
4.2.1	Profil d'acides gras des lipides totaux pendant l'étude .....	79
4.2.2	Incorporation du <sup>13</sup> C-DHA dans les lipides totaux plasmatiques	80
4.2.3	β-oxydation du <sup>13</sup> C-DHA .....	81
4.2.4	Conclusion.....	82
4.3	Conclusion générale.....	82
4.4	Perspectives .....	83
5	Remerciements .....	84
6	Liste des références.....	85
7	Annexes .....	96
7.1	Annexe A : Mises au point méthodologiques.....	97
7.1.1	Étude SUPPLÉMENT .....	97
7.1.2	Étude TRACEUR.....	103
7.2	Annexe B : Résultats supplémentaires .....	111
7.3	Annexe C : Formulaire de consentement .....	125
7.3.1	Étude SUPPLÉMENT .....	125

7.3.2	Étude TRACEUR.....	133
7.4	Annexe D : Questionnaire sur les habitudes de vie .....	142

## Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Impact d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 sur le cholestérol et les triglycérides sanguins à jeun.....	13
Tableau 1.2 : Impact d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 sur le glucose et l'insuline sanguins à jeun. ....	14
Tableau 2.1 : Description générale des deux projets .....	20
Tableau 2.2 : Valeurs normales, pour des adultes âgés entre 18 et 70 ans, des paramètres sanguins mesurés lors de la visite préliminaire .....	21
Tableau 3.1.1 : Composition des capsules d'huile de poisson (% des acides gras totaux) fournies aux participants lors de l'étude .....	26
Tableau 3.1.2 : Caractéristiques des participants au début de l'étude .....	41
Tableau 3.1.3 : Composition en acides gras (%) des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude.....	43
Tableau 3.2.1 : Caractéristiques des participants au début de l'étude TRACEUR.....	62
Tableau 3.2.2 : Composition en acides gras (%) des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude TRACEUR.....	64
Tableau 7.1.1 : Liste des capsules d'huile de poisson analysées pour la sélection du supplément.....	98
Tableau 7.1.2 : Composition des capsules d'huile de poisson (% acides gras totaux) d'origine différente évaluées lors de la sélection du supplément.....	99

Tableau 7.2.1 : Excès de $^{13}\text{C}$ dans l'haleine des participants jeunes de l'étude lors de la 3 <sup>e</sup> semaine de supplémentation.....	111
Tableau 7.2.2 : Excès de $^{13}\text{C}$ dans l'haleine des participants âgés de l'étude lors de la 3 <sup>e</sup> semaine de supplémentation.....	112

## Liste des figures

Figure 1.1 : Schéma de l'acide docosahexaénoïque (22 :6 ω3).....	3
Figure 1.2 : Contenu en acide docosahexaénoïque de différents poissons ....	4
Figure 1.3 : Contenu en acide docosahexaénoïque des phospholipides de différents tissus. ....	8
Figure 2.1 : Déroulement de l'étude de SUPPLÉMENT .....	24
Figure 2.2 : Déroulement de l'étude TRACEUR.....	27
Figure 3.1.1 : Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques .	46
Figure 3.1.2 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques	50
Figure 3.1.3 : Composition en acides gras des triglycérides plasmatiques ...	53
Figure 3.1.4 : Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques .....	56
Figure 3.1.4 : Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques .....	56
Figure 3.1.5 : Concentration plasmatique de différents paramètres chez les participants .....	59
Figure 3.2.1 : Composition en DHA (%) des lipides totaux plasmatiques pendant l'étude TRACEUR.....	65
Figure 3.2.2 : Concentration du DHA (mg/dl) des lipides totaux plasmatiques pendant l'étude TRACEUR.....	67

Figure 3.2.3 : Incorporation du $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques à la suite de l'ingestion de 50 mg de $^{13}\text{C}$ -DHA chez les participants de l'étude TRACEUR.....	68
Figure 3.2.4 : Pourcentage de la dose dans l'haleine (% de la dose/h) à la suite de l'ingestion de 50 mg de $^{13}\text{C}$ -DHA chez les participants de l'étude TRACEUR.....	69
Figure 7.1.1 : Proportion du DHA (%) dans les lipides totaux plasmatiques de deux sujets pour déterminer la durée de la supplémentation .....	101
Figure 7.1.2 : Excès de $^{13}\text{C}$ dans l'haleine quatre heures après l'ingestion de 15 mg de $^{13}\text{C}$ -glucose lors d'un excès pour trouver la dose appropriée de traceur à fournir aux sujets.....	102
Figure 7.1.2.1 : Excès de $^{13}\text{C}$ dans l'haleine après l'ingestion de 15 mg de $^{13}\text{C}$ -glucose lors d'un essai pour déterminer le moment du prélèvement d'haleine.....	104
Figure 7.1.2.2 : Excès de $^{13}\text{C}$ dans l'haleine avec et sans ingestion de $^{13}\text{C}$ -glucose.....	105
Figure 7.1.2.3 : Pourcentage de la dose de $^{13}\text{C}$ -DHA récupérée dans l'haleine (% de la dose/h) à la suite de l'ingestion de 50 mg de $^{13}\text{C}$ -DHA .....	106
Figure 7.1.2.4 : Incorporation du $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques à la suite de l'ingestion de 50 mg de $^{13}\text{C}$ -DHA .....	107
Figure 7.1.2.5 : Pourcentage de la dose de $^{13}\text{C}$ -DHA récupérée dans l'haleine (% de la dose/h) à la suite de l'ingestion de 50 mg de $^{13}\text{C}$ -DHA .....	109

Figure 7.1.2.6 : Incorporation du $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques à la suite de l'ingestion de 50 mg de $^{13}\text{C}$ -DHA .....	110
Figure 7.2.1 : Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques	113
Figure 7.2.2 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques. .....	116
Figure 7.2.3 : Composition en acides gras des triglycérides plasmatiques.	119
Figure 7.2.4 : Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques. ....	122

**Liste des sigles, des abréviations et des symboles (par ordre  
d'apparition dans le texte)**

AGPI $\omega$ 3	Acide gras polyinsaturé oméga-3
EPA	Acide éicosapentaénoïque
DHA	Acide docosahexaénoïque
$^{13}\text{C}$ -DHA	Acide docosahexaénoïque marqué au carbone 13
ALA	Acide alpha-linolénique
VLDLs	Lipoprotéines de très faible densité
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
HDL	Lipoprotéines de haute densité
LDL	Lipoprotéines de faible densité
ARA	Acide arachidonique
LPL	Lipoprotéine lipase
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
IUGS	Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke
TSH	Thyréostimuline
SAT	Acides gras saturés
MONO	Acides gras monoinsaturés
LA	Acide linoléique
AGPI $\omega$ 6	Acide gras polyinsaturé oméga-6
DPA	Acide docosapentaénoïque
IRMS	Spectrométrie de masse à ratio isotopique
$\text{CHCl}_3$	Chloroforme
MeOH	Méthanol
UV	Ultraviolet
KOH	Hydroxyde de potassium



HCl	Acide chloridrique
BF <sub>3</sub>	Boron Trifluoride
GC	Chromatographie en phase gazeuse
ELISA	Enzyme Link Immunosorbent Assay
DOB	Delta Over Baseline
AP	Atom Pourcent
<sup>13</sup> C	Carbone 13
APE	Atom Pourcent Excess
PDR	Pourcent Dose Recovered
VCO <sub>2</sub>	Volume respiratoire
PM	Poids moléculaire
AG	Acide gras
IMC	Indice de masse corporel
OLE	Acide oléique
PAL	Acide palmitique
STE	Acide stéarique
<sup>13</sup> CO <sub>2</sub>	Acide carbonique marqué au carbone 13

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Problématique

La consommation de poisson peut diminuer les risques de déclin cognitif (Morris et coll. 2003 et Kalmijn et coll. 1997), de maladies cardiovasculaires (Harris et Von Schacky 2004) et de diabète de type 2 (Pasquier et coll. 2006), des problèmes qui affectent les personnes âgées (Statistique Canada 2005, Tyas et coll. 2006). Le poisson est un aliment concentré en acide éicosapentaénoïque (EPA, 20 :5  $\omega$ 3) et en acide docosahexaénoïque (DHA, 22 :6  $\omega$ 3), des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI  $\omega$ 3).

La consommation moyenne d'EPA et DHA des Québécois est de 150 mg par jour, soit moins d'une portion de poisson par semaine (Nkondjock et coll. 2003). Cette consommation est inférieure aux recommandations de l'Association américaine de cardiologie, qui sont de 400 mg d'EPA et de DHA par jour (Hibbeln et coll. 2006). Comme la consommation de poisson est insuffisante et qu'elle est associée à une diminution des risques de plusieurs maladies associées au vieillissement, il est intéressant d'évaluer l'effet d'une supplémentation en DHA chez les personnes âgées. Cependant, il faut d'abord déterminer si les besoins en DHA sont les mêmes lors de l'avancement en âge et mieux connaître le métabolisme du DHA lors du vieillissement normal.

L'objectif de ce projet est donc de déterminer le métabolisme du DHA chez des personnes jeunes et âgées en bonne santé. Pour parvenir à cet objectif, deux études ont été réalisées : une qui permet de suivre l'incorporation du DHA pendant une supplémentation en huile de poisson de trois semaines et une autre qui permet de suivre l'incorporation dans les lipides plasmatiques et la  $\beta$ -oxydation du DHA sous forme de traceur carbone-13 ( $^{13}\text{C}$ -DHA).

## **1.2 Recension des écrits**

### **1.2.1 Synthèse, digestion, incorporation aux tissus et dégradation de l'acide docosahexaénoïque**

Les AGPI  $\omega$ 3 sont des acides gras dont la première double liaison se trouve au troisième carbone à partir de l'extrémité oméga de l'acide gras. L'acide alpha-linolénique (ALA, 18 :3  $\omega$ 3) est un AGPI  $\omega$ 3 de courte chaîne ( $\leq$  18 carbones) concentré dans la graine de lin. Le DHA (Figure 1.1) et l'EPA sont des AGPI  $\omega$ 3 de longue chaîne ( $>$  18 carbones) retrouvés principalement dans les poissons gras (Figure 1.2). Leur composition en DHA influence les propriétés des membranes cellulaires (fluidité, épaisseur, déformabilité) et, par conséquent, l'activité des protéines transmembranaires (Arterburn et coll. 2006).

Figure 1.1 : Schéma de l'acide docosahexaénoïque (22 :6 ω3)

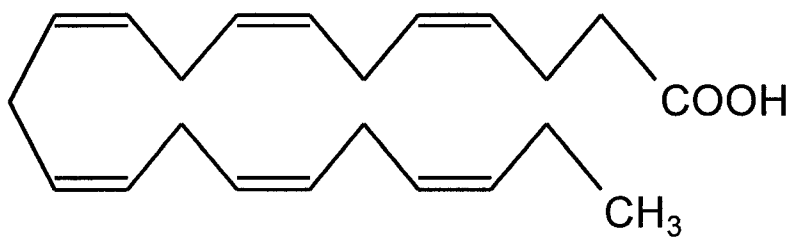
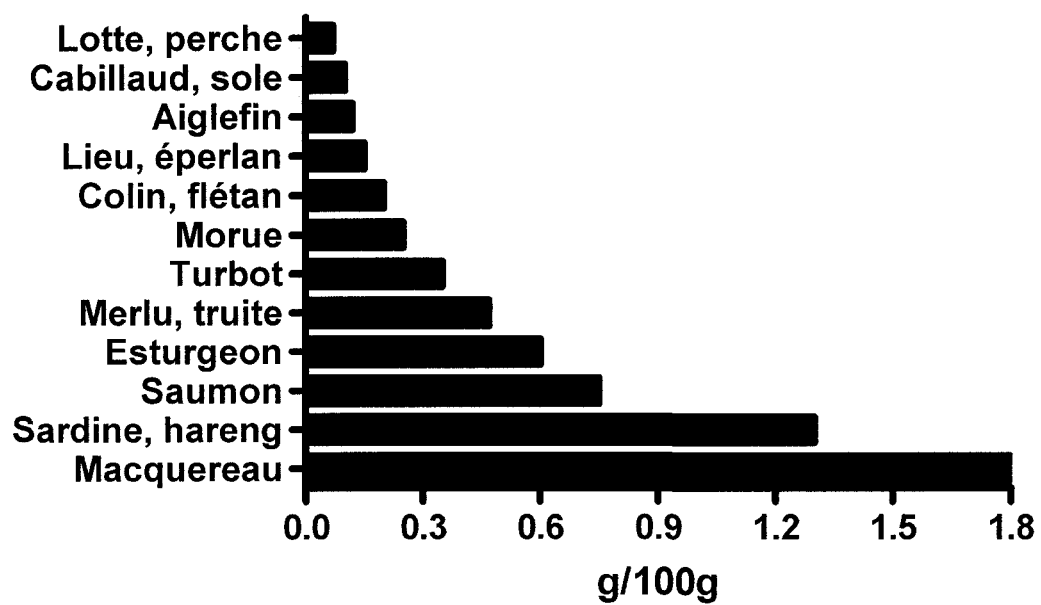


Figure 1.2 : Contenu en acide docosahexaénoïque de différents poissons



Tirée de Bourre 2003

### **1.2.1.1 Synthèse de l'acide docosahexaénoïque à partir de l'acide alpha-linolénique**

La synthèse de DHA à partir d'ALA implique une suite de désaturations et d'élongations qui ont lieu dans le réticulum endoplasmique du foie. Ces élongations et désaturations forment le 24 :6  $\omega$ 3. Cet acide gras est ensuite transféré dans le peroxysome pour y être  $\beta$ -oxydé (Ferdinandusse et coll. 2001). Le DHA formé retourne finalement au réticulum endoplasmique pour être estérifié aux lipides membranaires. Par contre, 31 % de l'ALA ingéré est converti en CO<sub>2</sub> lors de la production d'énergie (McCloy et coll. 2004). La conversion de l'ALA en EPA est inférieure à 5,0 % et la synthèse du DHA à partir de l'ALA est inférieure à 0,5 % (Plourde et Cunnane 2007). La plus grande partie du DHA retrouvé dans le corps provient donc du DHA ingéré. Une étude a démontré que la  $\beta$ -oxydation de l'ALA et sa conversion en DHA n'étaient pas affectées pas l'âge (Vermunt et coll.1999).

### **1.2.1.2 Digestion et absorption des lipides alimentaires**

La digestion des lipides débute par l'hydrolyse partielle des triglycérides en diglycérides et en acides gras libres par les lipases gastrique et linguale. Après la prédigestion gastrique, le bolus alimentaire passe dans le duodénum. L'entrée des produits de dégradation des triglycérides entraîne la vidange de la vésicule biliaire et la sécrétion de la lipase pancréatique et de la cholécystokinine. Les sels biliaires émulsifient les gras, ce qui augmente la surface disponible pour la dégradation par la lipase pancréatique. Le

monoglycéride formé est absorbé par les cellules de l'intestin. Au niveau du réticulum endoplasmique des cellules intestinales, les acides gras, les monoglycérides et le glycérol reforment des triglycérides qui s'associent pour former les chylomicrons. Les chylomicrons sont sécrétés dans les vaisseaux lymphatiques se trouvant dans les vili intestinaux, puis entrent dans la circulation et atteignent le foie pour une distribution à travers le corps (Mu et Hoy 2004). Dans la circulation, les triglycérides des chylomicrons sont rapidement hydrolysés par la lipoprotéine lipase. Le métabolisme des chylomicrons est affecté par les acides gras qui les composent. Par exemple, le DHA est plus rapidement libéré des chylomicrons que l'EPA, possiblement à cause d'une hydrolyse plus efficace par la lipoprotéine lipase (Hansen et coll. 1998). Le corps peut absorber les triglycérides avec une efficacité supérieure à 95 %. La position de l'EPA et du DHA dans les triglycérides de l'huile de poisson (sn-2) facilite leur absorption (Mu et Hoy 2004).

### **1.2.1.3 Incorporation de l'acide docosahexaénoïque aux lipides de la circulation et dans différents tissus**

Deux heures après l'ingestion de  $^{13}\text{C}$ -DHA sous forme de triglycérides, il est possible d'observer une apparition maximale de  $^{13}\text{C}$ -DHA (9 %) dans les triglycérides des chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité. L'incorporation du DHA dans les phospholipides et les esters de cholestérol est plus progressive. L'accumulation du DHA est plus importante dans les phospholipides que dans les autres classes, ce qui peut faciliter son utilisation par les tissus (Brossard et coll. 1997). En effet, le DHA est un acide gras

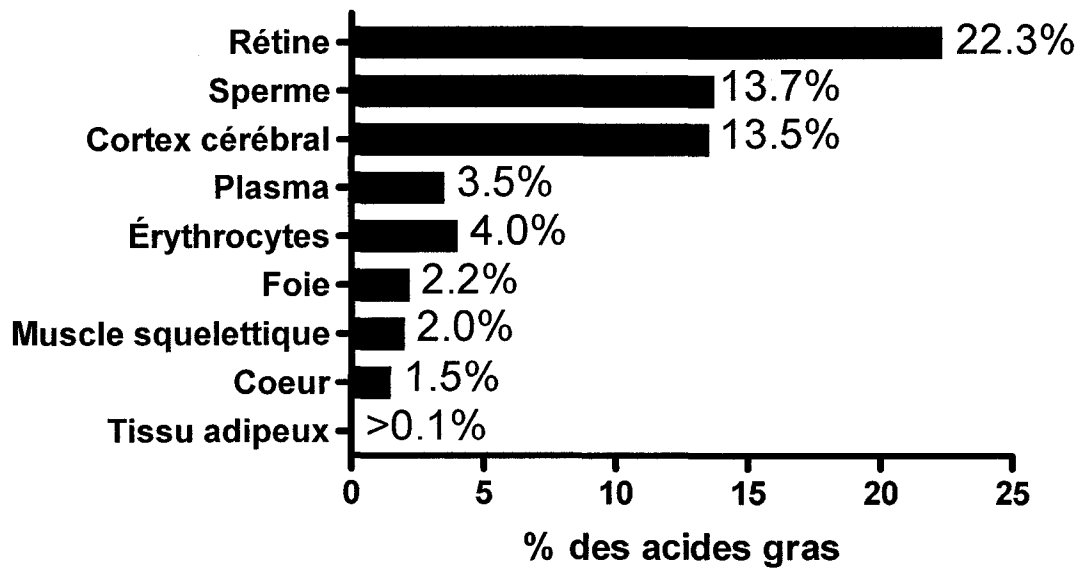
concentré dans les tissus, particulièrement dans le cerveau et la rétine (Figure 1.3). Dans le cerveau, le DHA est impliqué, entre autres, dans l'inflammation, dans le métabolisme énergétique, dans la neurotransmission ainsi que dans la régulation génique (Florent-Bécharde et coll. 2007). Dans la rétine, le DHA est impliqué dans la transmission du signal lumineux. Dans le tissu adipeux, où les acides gras sont entreposés sous forme de triglycérides, une très faible quantité d'EPA et de DHA est présente (Arterburn et coll. 2006). La capacité de stockage de ces acides gras est donc limitée. Cependant, une plus forte proportion du DHA s'accumule dans le tissu adipeux avec le vieillissement (Bolton-Smith et coll. 1997). En circulation, le DHA augmente de manière dose-dépendante et d'une manière saturable en réponse au DHA alimentaire. Dans les phospholipides plasmatiques, le DHA atteint généralement l'équilibre un mois après le début d'une supplémentation (Arterburn et coll. 2006).

#### **1.2.1.4 $\beta$ -oxydation des acides gras**

La plupart des acides gras sont directement  $\beta$ -oxydés dans les mitochondries. Les acides gras de 22 carbones, comme le DHA, sont d'abord raccourcis par la  $\beta$ -oxydation peroxysomale puis par la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. Le principal site de la  $\beta$ -oxydation des acides gras est le muscle squelettique (Aberg et coll. 2006). Les acides gras sont activés par l'acyl-CoA synthétase avant d'entrer dans la mitochondrie par la carnitine-palmitoyl transférase. Dans les mitochondries, l'acyl-CoA subit des cycles de  $\beta$ -oxydation qui enlèvent deux carbones à la fois et permettent de produire de



Figure 1.3 : Contenu en acide docosahexaénoïque des phospholipides de différents tissus.



Tirée de Arterburn et coll. 2006

l'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA produit du gaz carbonique et de l'ATP en passant par le cycle de l'acide citrique (Voet et Voet 1998).

La  $\beta$ -oxydation relative de différents acides gras a été étudiée chez l'humain et elle change selon la nature de l'acide gras : acide stéarique < acide palmitique < acide linoléique < acide oléique < ALA (Cunnane et coll. 2003). Chez des jeunes femmes en bonne santé, la  $\beta$ -oxydation de l'ALA a été déterminé à 31 %, celle de l'acide oléique à 29% et celle de l'acide linoléique à 21%, 24 heures après son ingestion (McCloy et coll. 2004). La  $\beta$ -oxydation du DHA n'a pas été étudiée chez l'humain. Chez le rat, il y a récupération de ~5 % du DHA injecté dans le CO<sub>2</sub> expiré deux heures après l'injection. La  $\beta$ -oxydation est réduite (~2 %) dans le cas d'une insuffisance en DHA (Waki et coll. 2004). La diminution de la récupération de CO<sub>2</sub> dans l'haleine implique une augmentation de la rétention du DHA dans le corps chez les animaux déficients, comparativement aux animaux non déficients (Waki et coll. 2004).

Certaines études montrent une réduction de la  $\beta$ -oxydation des gras avec le vieillissement (Toth et Tchernof 2000). Une étude réalisée chez six volontaires jeunes a montré que la  $\beta$ -oxydation des gras était augmentée à la suite d'une supplémentation en huile de poisson (Couet et coll. 1997). La supplémentation en huile de poisson pourrait donc permettre de rétablir partiellement la  $\beta$ -oxydation des gras chez les personnes âgées.

### **1.2.1.5 Synthèse de corps cétoniques**

Dans le foie, une partie de l'acétyl-CoA formé à la suite de la  $\beta$ -oxydation des acides gras est utilisée pour la formation de corps cétoniques (acétoacétate,  $\beta$ -hydroxybutyrate et acétone) (Voet et Voet 1998). Les corps cétoniques servent de substrat énergétique alternatif au glucose lorsque la disponibilité de ce dernier est diminuée (Freemantle et coll. 2006). *In vitro* et dans les modèles animaux, les AGPI  $\omega$ 3 sont des activateurs du « peroxysome proliferator activated receptor » (PPAR)  $\alpha$ . L'activation du PPAR  $\alpha$  augmente la transcription de gènes qui stimulent la lipolyse, le transport des acides gras dans la mitochondrie, la  $\beta$ -oxydation et la cétogenèse (Davidson 2006). Une étude a démontré une production de  $\beta$ -hydroxybutyrate supérieure chez les personnes âgées (Aberg et coll. 2006), tandis que des résultats obtenus dans notre laboratoire (Freemantle et coll. Article soumis) n'ont démontré aucune différence par rapport à des personnes jeunes. La différence observée par Aberg et coll. 2006 peut être expliquée par une augmentation des acides gras libres en circulation. Il est donc possible qu'une supplémentation en huile de poisson puisse augmenter la cétogenèse et ce, d'une manière différente dépendamment de l'âge des participants.

### **1.2.2 Relation entre l'acide docosahexaénoïque et des problèmes de santé associés au vieillissement.**

La consommation de poisson est associée à la réduction des risques de plusieurs maladies dont l'incidence augmente avec le vieillissement. Il peut donc être intéressant de vérifier l'impact d'une supplémentation chez les

personnes âgées, lesquelles peuvent subir des changements au niveau des métabolismes lipidique (Toth et Tchernof 2000) et glucidique (Basu et coll. 2006).

#### **1.2.2.1 Déclin cognitif**

Le vieillissement est le principal facteur de risque du développement d'un déclin cognitif (Tyas et coll. 2006). Des facteurs génétiques et environnementaux influencent le risque de développer des troubles cognitifs avec le vieillissement. Parmi les facteurs environnementaux, une diète faible en DHA est l'une des prédispositions les plus importantes pour la maladie d'Alzheimer, la forme la plus commune de démence (Gillette Guyonnet et coll. 2007). La plupart des études épidémiologiques et des études de supplémentation montrent qu'une consommation de poisson peut diminuer les risques de déclin cognitif (Plourde et coll. 2007). Les personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer ont aussi un plus faible pourcentage de DHA dans les phospholipides du cortex et de l'hypocampe (Soderberg et coll. 1991 et Guan et coll. 1999).

#### **1.2.2.2 Maladies cardiovasculaires**

Selon Statistique Canada (2005), le pourcentage de morts causées par des maladies cardiovasculaires augmente avec l'âge. La consommation d'EPA et de DHA est associée à une diminution de la mortalité à la suite d'une maladie cardiovasculaire (Harris et Von Schacky 2004). Les effets thérapeutiques semblent être causés par une réduction des arythmies fatales

(Breslow 2006). La supplémentation permet de réduire les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires dont la tension artérielle (Appel et coll. 1993 et Morris et coll. 1993) et l'agrégation plaquettaire, tout en améliorant la réactivité vasculaire (Trebbles et coll. 2003). Aussi, plusieurs études avec différentes doses d'EPA et de DHA et une durée de supplémentation variable montrent une diminution du taux de triglycérides, mais aucun effet significatif sur le cholestérol (Balk et coll. 2006) (Tableau 1.1). L'effet sur les triglycérides serait causé par une diminution de la production hépatique des lipoprotéines de très faible densité et par une augmentation de la  $\beta$ -oxydation hépatique et musculaire des gras (Davidson 2006).

### **1.2.2.3 Diabète de type 2**

Statistique Canada (2005) évalue que les personnes âgées de plus de 65 ans représentent 48 % des cas de diabète de type 2. Le diabète de type 2 est associé à une augmentation du risque de démence et de maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées (Pasquier et coll. 2006). Chez le rat, les AGPI  $\omega$ 3 renversent la résistance à l'insuline induite par une diète riche en acides gras saturés. La majorité des études d'intervention chez l'humain ne montrent pas d'effet sur les niveaux de glucose et d'insuline à jeun (Tableau 1.2). D'autre part, les études prospectives montrent une association inverse entre la consommation d'AGPI  $\omega$ 3 et l'incidence de diabète de type 2 (Nettleton et Katz 2005). De plus, la sensibilité à l'insuline est associée à la quantité d'AGPI de longue chaîne contenue dans les phospholipides membranaires du muscle squelettique (Borkman et coll.

Tableau 1.1 : Impact d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 sur le cholestérol et les triglycérides sanguins à jeun.

Référence	EPA + DHA (g)	Durée (semaines)	Changement (%)	
			Triglycérides	Cholestérol
Goyens et coll. 2006	1,7	3	(16)	(2)
Rivellese et coll. 2003	2,4	13	↓20*	(8)
Finnegan et coll. 2003	0,8	26	↓20*	(4)
Fontani et coll. 2005	2,4	5	(17)	(1)
Mackness et coll. 1994	1,7	14	↓21*	(3)
Silva et coll. 1996	3,6	8	↓28*	(2)
Putadechakum et coll. 2005	2,5	48	↓36*	(< 1)
Schwellenbach et coll. 2006	1,3	8	↓18*	↓3*
Buckley et coll. 2004	4,9	4	↓38*	↓6*
Mori et coll. 2000	3,7	6	↓20*	(2)
Eritsland et coll. 1994	3,4	26	↓31*	(8)
Hansen et coll. 1993	3,4	7	(22)	(< 1)
Hansen et coll. 1998	4,0	5	(20)	(2)

EPA : Acide éicosapentaénoïque,

DHA : Acide docosahexaénoïque

\*p < 0,05

() : effet non significatif

Tableau 1.2 : Impact d'une supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 sur le glucose et l'insuline sanguins à jeun.

Référence	EPA + DHA (g)	Durée (semaines)	Changement (%)	
			Insuline	Glucose
Finnegan et coll. 2003	0,8	26	(10)	(3)
Fontani et coll. 2005	2,4	5	(5)	Nd
Mackness et coll. 1994	1,7	14	nd	(4)
Silva et coll. 1996	3,6	8	nd	↑7*
Mori et coll. 2000	3,7	6	↑27*	(1)
Eritsland et coll. 1994	3,4	26	↓11*	↓4*

EPA : Acide éicosapentaénoïque

DHA : Acide docosahexaénoïque

nd : non disponible

\*p < 0,05

() : effet non significatif

1993). Les AGPI  $\omega$ 3 pourraient donc influencer la stabilité et la fluidité des membranes et/ou la signalisation de l'insuline (Holness et coll. 2006), ou encore diminuer les triglycérides des muscles (Delarue et coll. 2004). Malgré que la plupart des études chez l'humain ne montrent aucun effet sur les niveaux de glucose et d'insuline à jeun, compte tenu des modifications du métabolisme du glucose qui surviennent lors vieillissement, il est possible que les personnes âgées répondent différemment à une supplémentation en huile de poisson par rapport aux jeunes.

#### **1.2.2.4 Inflammation**

En 2005, Statistique Canada estimait que 85 % des Canadiens souffriraient d'arthrite avant 70 ans. L'ostéoarthrite est l'une des principales causes d'incapacité chez les personnes âgées (Issa et Sharma 2006). Une supplémentation en AGPI  $\omega$ 3 peut réduire la douleur des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde (Goldberg et Katz 2007). Les causes de l'arthrite sont à la fois inflammatoires, mécaniques et métaboliques (Sarzi-Puttini et coll. 2005). La sécrétion des cytokines pro-inflammatoires augmente avec l'âge (Kiecolt-Glaser et coll. 2007). Une supplémentation en EPA et DHA entraîne le remplacement d'une partie de l'acide arachidonique des membranes par de l'EPA et diminue la production d'éicosanoïdes pro-inflammatoires (Calder 2007). Les AGPI  $\omega$ 3 diminuent aussi la production de cytokines pro-inflammatoires (Kiecolt-Glaser et coll. 2007).



### **1.2.3 Adhérence thérapeutique**

L'adhérence thérapeutique est le fait de suivre rigoureusement un traitement prescrit. Il n'y a pas de consensus concernant ce qui constitue une bonne adhérence (80 – 95%). Les facteurs qui influencent l'adhérence thérapeutique, particulièrement chez les personnes âgées, sont : la perte des capacités cognitives, la dépression, l'attitude et les croyances par rapport aux bienfaits de la médication (Schneider et coll. 2006, Claxton et coll. 2001). Les méthodes généralement utilisées pour déterminer l'adhérence thérapeutique lors d'une supplémentation en AGPI  $\omega$ 3 sont : la mesure des AGPI  $\omega$ 3 dans le sang, le décompte des gélules restantes et les questionnaires. La première méthode dépend de l'absorption et du métabolisme du composé et les deux dernières dépendent de la bonne volonté des participants. Comme le métabolisme des AGPI  $\omega$ 3 lors du vieillissement est inconnu, il est nécessaire de développer une méthode objective et efficace pour évaluer l'adhérence lors d'une supplémentation en AGPI  $\omega$ 3.

## **1.3 Résumé**

Le DHA est un AGPI  $\omega$ 3 de longue chaîne retrouvé dans le poisson. La synthèse du DHA à partir de l'ALA est presque inexistante (> 0,5 %) chez l'humain (Plourde et Cunnane 2007). Il faut donc se procurer du DHA par l'alimentation. Le DHA contenu dans le poisson est très efficacement absorbé au niveau de l'intestin (Mu et Hoy 2004). Une fois en circulation, il est rapidement distribué aux tissus et se concentre au niveau du cerveau et de la

rétine (Arterburn et coll. 2006). La proportion de DHA ingéré qui sera  $\beta$ -oxydé est inconnue chez l'humain.

La consommation de deux portions de poisson par semaine permet de ralentir le rythme du déclin cognitif associé au vieillissement (Morris et coll. 2003). La consommation d'EPA et de DHA est associée à une diminution du risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (Nettleton et Katz 2005). Aussi, la supplémentation en EPA et en DHA permet de réduire la tension artérielle et la douleur associée à l'arthrite rhumatoïde (Goldberg et Katz 2007). L'arthrite, le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires sont les principales maladies chroniques qui touchent les personnes âgées de plus de 65 ans (Statistiques Canada 2005). Une supplémentation en DHA pourrait donc être bénéfique, particulièrement chez les personnes âgées en bonne santé, afin de prévenir certaines conditions. Cependant, il faut d'abord déterminer de quelle façon le métabolisme du DHA est modifié lors du vieillissement sain pour déterminer si les doses requises sont les mêmes que chez les sujets jeunes.

## **1.4 Objectifs**

### **1.4.1 Objectif général**

Déterminer le métabolisme du DHA lors du vieillissement sain.

### **1.4.2 Objectifs spécifiques**

1. Déterminer la concentration du DHA dans le plasma lors d'une supplémentation en oméga-3 chez des sujets jeunes et âgés.

2. Déterminer l'incorporation dans les lipides plasmatiques et la  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA chez des sujets jeunes et âgés.

## **1.5 Hypothèses**

### **1.5.1 Hypothèse générale**

Le vieillissement est associé à une diminution dans l'habileté du corps à incorporer et préserver le DHA dans les lipides du plasma.

### **1.5.2 Hypothèses spécifiques**

1. L'augmentation du DHA dans les lipides plasmatiques en réponse à la supplémentation sera supérieure chez les participants jeunes comparativement aux participants âgés.
2. L'incorporation du  $^{13}\text{C}$ -DHA sera supérieure chez les participants jeunes comparativement aux participants âgés.
3. La  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA sera supérieure chez les participants âgés comparativement aux participants jeunes.

## **2 MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **2.1 Description générale des deux projets**

Une description générale des deux projets se trouve au tableau 2.1.

### **2.2 Sélection des participants**

Pour être inclus dans l'étude, les volontaires devaient être âgés entre 18 et 30 ans, ou encore avoir plus de 70 ans. Ils devaient avoir une fonction thyroïdienne, hépatique et rénale normale et avoir des taux de triglycérides, de cholestérol et de glucose sanguin normaux ainsi qu'une formule sanguine normale relativement à leur groupe d'âge, selon les paramètres du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) (Tableau 2.1). Les volontaires étaient rejetés s'ils étaient fumeurs, enceintes ou en période d'allaitement, ou encore s'ils se supplémentaient en AGPI  $\omega$ 3. Ce dernier critère était évalué par pourcentage de DHA dans les lipides totaux plasmatiques. Les volontaires étaient aussi exclus de l'étude s'ils oublièrent plus d'une dose d'AGPI  $\omega$ 3 dans la même semaine.

### **2.3 Devis expérimental**

#### **2.3.1 Visite préliminaire**

Les participants étaient invités à se présenter au pavillon Argyll du Centre de santé et services sociaux (CSSS), Institut universitaire de gériatrie de

Tableau 2.1 : Description générale des deux projets

Étude	Méthodologie	Groupes	Objectif
SUPPLÉMENT	Supplémentation de 3 semaines en AGPI $\omega$ 3	18 - 30 ans (9) > 70 ans (10)	Déterminer la concentration en DHA dans les lipides plasmatiques.
TRACEUR	Ingestion de $^{13}\text{C}$ -DHA	18 - 30 ans (6) > 70 ans (4)	Déterminer l'incorporation dans les lipides plasmatiques et la $\beta$ -oxydation du $^{13}\text{C}$ -DHA.

Tableau 2.2 : Valeurs normales, pour des adultes âgés entre 18 et 70 ans, des paramètres sanguins mesurés lors de la visite préliminaire

Paramètre		Limites des valeurs normales	
		Inférieure	Supérieure
Glucose (mmol/l)		3,3	6,1
Cholestérol (mmol/l)	18 – 29 ans	3,2	4,6
	> 65 ans	4,2	6,6
HDL (mmol/l)		0,9	5,0
LDL (mmol/l)			> 4,1
Cholestérol/HDL			> 4,5
Triglycérides (mmol/l)		0,6	2,3
Hémoglobine A1c (%)		4,0	6,0
TSH (mU/l)		0,35	3,50
DHA (% lipides totaux plasma)			> 3,0
Leucocytes ( $10^9/l$ )		4	10
Érythrocytes ( $10^{12}/l$ )	Hommes	4,7	6,1
	Femmes	4,2	5,6
Hémoglobine (g/l)	Hommes	140	180
	Femmes	120	160
Plaquettes ( $10^9/l$ )		130	500
Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )		44	121
Albumine (g/l)		35	50
Sodium (mmol/l)		135	145
Potassium (mmol/l)		3,5	5,0
Chlorures (mmol/l)		98	107
AST (U/l)		8	39
ALT (U/l)		13	69
Protéine C-réactive (mg/l)			> 10

HDL : Lipoprotéines de haute densité

LDL : Lipoprotéines de faible densité

TSH : Thyroïdostimuline

DHA : acide docosahexaénoïque

AST : Aspartate aminotransférase

ALT : Alanine aminotransférase

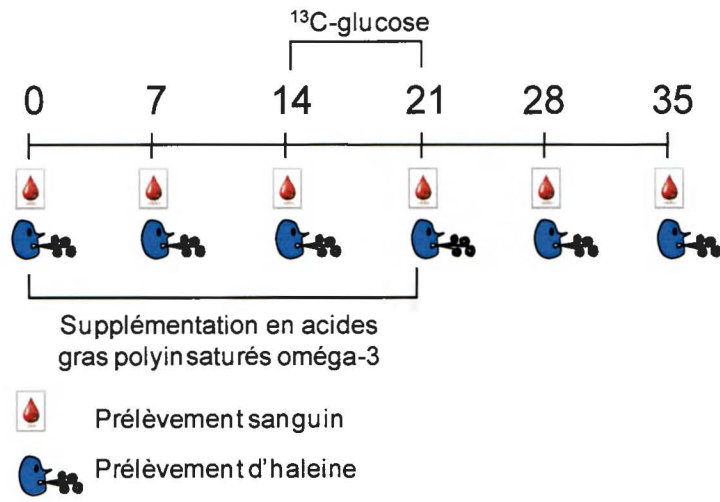
Sherbrooke (IUGS) pour signer le formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique à la recherche du CSSS – IUGS (Annexe B). Un échantillon de sang (30 ml) était prélevé et leur poids et leur taille étaient notés. Une infirmière de recherche les questionnait aussi sur leurs habitudes de vie (Annexe C).

### **2.3.2 Dérroulement de l'étude SUPPLÉMENT**

L'étude s'est déroulée sur une période de cinq semaines : trois semaines de supplémentation et deux semaines de suivi (Figure 2.1). Une période de trois semaines de supplémentation a été choisie, car elle était suffisante pour que la concentration plasmatique de DHA atteigne un plateau, avec une dose similaire d'AGPI  $\omega$ 3 (Arterburn et coll. 2006). Lors des visites hebdomadaires de l'étude, les volontaires recevaient des gélules d'AGPI  $\omega$ 3 pour une semaine de supplémentation et devaient fournir un échantillon d'haleine et de sang (8 ml). Des suppléments du même lot étaient donnés aux participants tout au long de l'étude afin que tous reçoivent une supplémentation uniforme. Les volontaires devaient consommer deux gélules d'AGPI  $\omega$ 3 par jour, soit : 680 mg de DHA et 320 mg d'EPA. Il était suggéré aux volontaires de consommer les gélules avant 10 heures le matin pour favoriser une bonne adhérence à la supplémentation. Lors de la 3<sup>e</sup> semaine, 10 mg de <sup>13</sup>C-glucose (D-glucose, U-13C6, 99%, Cambridge Isotope Laboratories, Inc., MA, USA) (solution aqueuse, 0,5 g/l) étaient déposés sur chacune des gélules, et les sujets devaient fournir un échantillon d'haleine avant et deux heures après la prise des gélules. L'excès de <sup>13</sup>C dans l'haleine



Figure 2.1 : Déroulement de l'étude de SUPPLÉMENT



permettait d'évaluer l'adhérence à la supplémentation. Les autres méthodes utilisées pour le suivi de l'adhérence étaient des formulaires pour noter l'heure de la prise des suppléments et le décompte des gélules restantes.

### **2.3.3 Composition des capsules d'huile de poisson O3mega+ Think.**

Les capsules choisies pour l'étude (O3mega+ Think, Genuine Health) étaient constituées de concentré d'huile de maquereau, de sardine et de hareng. Le même lot de supplément a été donné à tous les participants, tout au long de l'étude. Les capsules contenaient chacune  $340 \pm 1$  mg de DHA et  $161 \pm 2$  mg d'EPA (Tableau 3.1.1). Les AGPI  $\omega 3$  constituaient 83,1 % des acides gras contenus dans le supplément. À chaque jour pendant la supplémentation, les participants ont ingéré deux capsules d'huile de poisson, donc 680 mg de DHA, 323 mg d'EPA et 1079 mg d'AGPI  $\omega 3$  par jour, ce qui correspond à environ cinq portions de poisson par semaine.

### **2.3.4 Déroulement de l'étude TRACEUR**

L'étude s'est déroulée sur une période de un mois avec des prélèvements de sang (4 ml) et d'haleine avant, quatre heures, 24 heures, une semaine et un mois après la prise du traceur : ~50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA sous forme d'huile d'ester éthylique, injectés à l'aide d'une seringue de 100  $\mu\text{l}$  (Hamilton, Nevada, USA) dans un yogourt sans gras ingéré par les sujets (Figure 2.2).

Tableau 3.1.1 : Composition des capsules d'huile de poisson (% des acides gras totaux) fournies aux participants lors de l'étude

Acides gras	mg/capsule	% acides gras
Acide palmitique	8 ± 1	1,2 ± 0,0
Acide stéarique	7 ± 7	1,1 ± 0,1
Somme d'acides gras saturés	20 ± 4	3,1 ± 0,1
Acide oléique	12 ± 1	1,8 ± 0,0
Somme d'acides gras monoinsaturés	37 ± 7	5,8 ± 0,4
Acide linoléique	2 ± 1	0,3 ± 1,4
ARA	7 ± 1	1,1 ± 0,7
Somme AGPI ω6	14 ± 1	2,1 ± 0,0
ALA	1 ± 2	0,2 ± 0,0
EPA	161 ± 2	24,8 ± 0,5
Acide docosapentaénoïque	32 ± 1	5,0 ± 0,0
DHA	340 ± 1	52,4 ± 0,4
Somme AGPI ω3	540 ± 1	83,1 ± 0,9
Somme d'acides gras non-identifiés	39 ± 2	5,9 ± 0,4

Les valeurs sont présentées en moyenne ± écart-type (n = 4).

Les valeurs à zéro sont des valeurs arrondies < 0,1.

ARA : Acide arachidonique

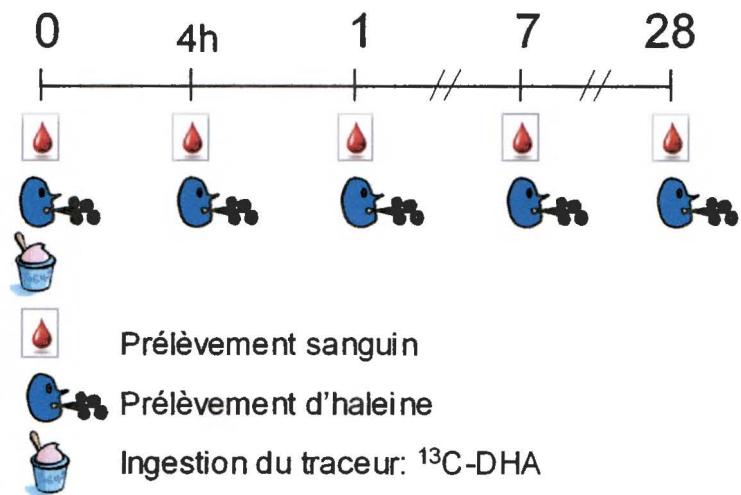
AGPI : Acides gras polyinsaturés

ALA : Acide alpha linoléique

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DHA : Acide docosahexaénoïque

Figure 2.2 : Déroulement de l'étude TRACEUR.



## **2.4 Collecte des échantillons**

### **2.4.1 Sang**

Les échantillons de sang étaient prélevés à l'aide d'un cathéter de prélèvement sanguin dans une veine cubitale. Les volontaires devaient être à jeun 12 heures avant les prélèvements. Le sang était prélevé dans des tubes K<sub>2</sub>-EDTA de quatre millilitres. Les échantillons étaient conservés sur glace avant la centrifugation (2328 g, 18 min., 4°C). Le plasma était séparé et conservé à -20°C jusqu'aux analyses.

### **2.4.2 Haleine**

Pour les prélèvements d'haleine, les volontaires devaient souffler dans un sac de prélèvement (Easy sampler, Quintron, Wisconsin, USA) pourvu d'une aiguille dans laquelle un tube sous vide était introduit. Ces tubes ont été utilisés directement pour l'analyse de l'excès de <sup>13</sup>C des échantillons par spectrométrie de masse à ratio isotopique (IRMS). Pour le dosage de l'acétone, les échantillons ont été transférés dans des seringues étanches (Téflon PTFE, Hamilton, Nevada, USA) moins de trois minutes après le prélèvement, pour une analyse par chromatographie en phase gazeuse (GC).

## **2.5 Méthodes analytiques**

### **2.5.1 Profil en acides gras**

#### **2.5.1.1 Standards internes**

Le standard interne permet de quantifier les acides gras des échantillons. Il correspond à 20 - 30 % des lipides. Pour l'analyse des lipides totaux, le standard interne était de l'acide heptadécanoïque sous forme d'acides gras libres. Pour l'analyse des acides gras des différentes classes de lipides plasmatiques, le standard interne pouvait être : des triglycérides, du cholestérol, des acides gras libres ou de la phosphatidylcholine estérifiée avec de l'acide heptadécanoïque (McCloy et coll. 2004).

#### **2.5.1.2 Extraction**

L'extraction (Folch et coll. 1957) des lipides totaux a été effectuée à partir de 500 µl de plasma. 200 µl de solution de standard interne et 10 ml d'un mélange 2 : 1 de  $\text{CHCl}_3$  : MeOH ont été ajoutés. Le mélange a été agité puis laissé à la noirceur pendant une heure. Deux millilitres de solution saline ont été ajoutés au mélange (25 % du mélange  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) qui a ensuite été centrifugé (277 g, 10 min., température ambiante). La phase organique a été transférée dans une nouvelle série de tubes et filtrée (Whatman #4). Le  $\text{CHCl}_3$  des échantillons a été évaporé sous azote dans un bain chauffant à 40°C.

Pour les échantillons dont les classes de lipides sont séparées par chromatographie sur couche mince, la moitié du  $\text{CHCl}_3$  a été évaporée sous

azote (bain chauffant, 40°C). Pour les échantillons dont les lipides totaux ont été analysés, l'évaporation a été complète (McCloy et coll. 2004).

### **2.5.1.3 Chromatographie sur couche mince**

Environ 100 ml de solvant de migration (85 : 15 : 2,5 : 1 éther de pétrole : éther : acide acétique : méthanol) ont été versés dans un réservoir de verre, 20 à 30 minutes avant d'y ajouter les plaques de chromatographie (20 cm X 20 cm Whatman K6F, couvertes d'un gel de silice de 250  $\mu\text{m}$  60 Å; Whatman, New Jersey, USA). Un standard a été placé sur la plaque pour l'identification des fractions lipidiques. Une fois l'évaporation du  $\text{CHCl}_3$  des extraits lipidiques complétée, 60  $\mu\text{l}$  de  $\text{CHCl}_3$  ont été ajoutés. L'extrait lipidique a été déposé sur la plaque de silice avec une seringue de 50  $\mu\text{l}$  de verre (Hamilton, Nevada, USA) préalablement rincée cinq fois avec du  $\text{CHCl}_3$ . La plaque a été placée dans le réservoir jusqu'à ce que le front de solvant soit à environ un centimètre du haut de la plaque (soit environ 30 minutes). Une fois sorties du réservoir, les plaques ont été séchées environ trois minutes sous la hotte avant d'être aspergées avec du 2'7 dichlorofluoresceine (0,02 % méthanol). Les bandes de lipides ont été révélées avec de la lumière UV, grattées et transférées dans des tubes de verre.

Les phospholipides ont été saponifiés et les triglycérides et les acides gras libres directement méthylés.

Pour les capsules d'AGPI  $\omega_3$ , une goutte d'huile a été directement saponifiée.

#### **2.5.1.4 Saponification**

Trois millilitres de KOH méthanol (1 mol/L) ont été ajoutés aux tubes qui ont été fermés sous azote puis chauffés à 90 °C pendant une heure. Ces derniers ont été laissés tempérer jusqu'à environ 50°C. Deux millilitres de saline 0,9 % et cinq millilitres d'hexane ont été ajoutés. Ces tubes ont été agités et centrifugés (398 g, 4 min., température ambiante). 350 µl de HCl concentré, deux millilitres de saline 0,9 % et cinq millilitres d'hexane ont été ajoutés à la phase supérieure. Les tubes ont été agités et centrifugés (398 g, 4 min., température ambiante). La phase supérieure a été transférée dans une autre série de tubes et l'hexane a été évaporé sous azote (bain chauffant, 40°C).

Pour les phospholipides, le HCl, l'hexane et la saline ont été ajoutés immédiatement après le chauffage. Les étapes suivantes ont été identiques à celles pour les autres classes de lipides (McCloy et coll. 2004).

#### **2.5.1.5 Méthylation**

Deux millilitres de trifluorure de bore (BF<sub>3</sub>) dans du méthanol (14%) ont été ajoutés aux tubes qui ont été fermés sous azote et chauffés 20 minutes à 90°C. Une fois les tubes tempérés jusqu'à environ 50°C, deux millilitres de saline 0,9% et cinq millilitres d'hexane ont été ajoutés aux échantillons. Ils ont ensuite été agités et centrifugés (398 g, 4 min., température ambiante). La phase supérieure a été transférée dans une autre série de tubes (13 X 100 mm) et l'hexane a été évaporé sous azote dans un bain chauffant à 40°C. Le volume d'hexane approprié a été ajouté aux échantillons afin d'obtenir une



concentration d'environ 0.3 mg/ml de lipides. Les échantillons ont ensuite été fermés avec de l'azote et conservés à -20°C jusqu'à l'analyse par GC (McCloy et coll. 2004).

#### **2.5.1.6 Analyse des acides gras par GC**

Les esters méthyliques d'acide gras ont été analysés sur un GC (6890N, GC Network System, Agilent, ON, Canada) (McCloy et coll. 2004).

Pour l'étude SUPPLÉMENT : L'échantillon a été injecté en mode «pulsed splitless» sur une colonne capillaire modèle DB-23 (30,0 m, 0,25 mm diamètre interne, épaisseur de film de 0,25 µm, Chromatographic specialities, ON, Canada) dont la pression du gaz porteur (hélium) était de 108,6 kPa à 240°C. Le programme de température du four était le suivant : température initiale du four de 54°C pour deux minutes, augmentation de 10°C/min jusqu'à 170°C puis maintien pour une minute, augmentation jusqu'à 206°C à 3°C/min puis maintien 3,4 minutes.

Pour l'étude TRACEUR : Les échantillons ont été injectés en mode «splitless» sur une colonne modèle BPX-70 (50,0 m, 0,22 mm diamètre interne, épaisseur de film de 0,25 µm, SGE, Texas, USA) dont la pression du gaz porteur (hélium) était de 233,2 kPa à 250°C. Le programme de température était le suivant : température initiale de 50°C pour une minute, augmentation de 20°C/min. jusqu'à 170°C puis maintien pendant 15 minutes, augmentation de 5°C/min. jusqu'à 210°C puis maintien pendant sept minutes. Les acides gras des deux études ont été détectés par un détecteur à ionisation de flamme à 250°C.

### **2.5.2 Excès de $^{13}\text{C}$ dans l'haleine**

L'enrichissement du  $\text{CO}_2$  de l'haleine en  $^{13}\text{C}$  a été mesuré directement à partir des tubes de collection d'haleine par IRMS (20-20 Stable isotope analyser, PDZ Europa Ltd, Crewe, UK) avec du  $\text{CO}_2$  5 % comme gaz de référence (Freemantle et coll. accepté).

### **2.5.3 Acétone dans l'haleine**

Les échantillons d'haleine ont été injectés manuellement en mode « splitless » à partir des seringues étanches utilisées lors de la collection d'échantillons sur un GC (6890N, GC Network System, Agilent, ON, Canada) en utilisant une colonne capillaire modèle DB-WAX (30 m, 0,53 mm diamètre interne, épaisseur de film de un  $\mu\text{m}$ , Chromatographic specialities, ON, Canada). La pression du gaz vecteur (hélium) était à 3,39 psi pour une température de l'injecteur de  $150^\circ\text{C}$ . Le programme de température du four était le suivant : température initiale du four de  $30^\circ\text{C}$  pour une minute, augmentation de  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $60^\circ\text{C}$  et maintien à  $60^\circ\text{C}$  pour deux minutes. Les composés ont été détectés par un détecteur à ionisation de flamme à une température de  $250^\circ\text{C}$  (Freemantle et coll. accepté).

### **2.5.4 Insuline dans le plasma**

L'insuline des échantillons de plasma a été mesurée par Enzyme Link Immuno Assay (ELISA) à l'aide d'une trousse Mercodia Ultrasensible (Uppsala, Suisse) et d'un lecteur de plaques (BIO-RAD, model 3550, ON, Canada) à 450 nm.

### 2.5.5 $\beta$ -hydroxybutyrate, cholestérol, glucose et triglycérides dans le plasma

L'analyse du  $\beta$ -hydroxybutyrate, du cholestérol, des triglycérides et du glucose a été effectuée par spectrophotométrie à l'aide d'un Dimension Xpand, (Dade-Behring, ON, Canada). Les métabolites ont été analysés grâce aux trousse suivantes :

$\beta$ -hydroxybutyrate : trousse RB 1007 (Randox, Belfast, Ireland) ;

Acides gras libres : trousse FA 115 (Wako, VA, USA) ;

Cholestérol : trousse DF 27 (Dade Behring, ON, Canada) ;

Triglycérides : trousse DF 69A (Dade Behring, ON, Canada) ;

Glucose : trousse DF 40 (Dade Behring, ON, Canada).

## 2.6 Calculs

### 2.6.1 Enrichissement isotopique

#### Pourcentage atomique

$$\text{Pourcentage atomique (\%)} = \frac{100}{\frac{1}{(\delta / 1000 + 1) \times {}^{13}\text{C}_{\text{réf.}}} + 1}$$

$${}^{13}\text{C}_{\text{réf.}} : 0,0112372$$

### Pourcentage d'atomes en excès (APE)

APE = Pourcentage atomique avant la prise du traceur – pourcentage atomique après la prise du traceur

### Pourcentage de la dose récupéré (PDR)

$$\text{PDR (\% de la dose/h)} = \frac{\text{APE} \times \text{VCO}_2}{\text{mmol traceur } ^{13}\text{C administré}} \times 100\%$$

$$\text{VCO}_2 = 300 \text{ mmol / h} \times \text{Surface corporelle}$$

$$\text{Surface corporelle} = (\text{Poids (kg)}^{0,51466}) \times ((\text{Taille (cm)})^{0,42246}) \times 0,0235$$

$$\text{mmol traceur } ^{13}\text{C administré} = \frac{\text{mg traceur}}{\text{PM (g/mol)}} \times \text{pureté} \times (99\% \# ^{13}\text{C} + 1\% \text{ total } \# \text{ C})$$

PM = Poids moléculaire

### Oxydation cumulative

Oxydation cumulative (% de la dose) = Aire sous la courbe du graphique PDR (% de la dose/h) en fonction du temps (h).

### Enrichissement isotopique des acides gras dans le plasma

$$\text{nmol } ^{13}\text{C-acide gras / ml plasma} = \text{APE} \times \frac{\text{mg acide gras} \times 1\,000\,000}{\text{ml plasma} \times \text{PM acide gras}}$$

## **2.6.2 Composition en acides gras**

### Pourcentage des acides gras totaux

$$\text{Pourcentage des acides gras (\%)} = \frac{\text{Aire sous la courbe de l'acide gras}}{\text{Somme de l'aire sous la courbe de tous les acides gras}} \times 100$$

### Concentration des acides gras

$$\text{Concentration (mg/dl)} = \frac{\text{Aire sous la courbe de l'acide gras X mg standard interne X ml plasma}}{\text{Aire sous la courbe du standard interne}} \times 100$$

### **2.6.3 Concentration de l'insuline dans le plasma**

La concentration de l'insuline dans le plasma est déterminée grâce à la courbe standard qui est obtenue à chaque plaque ELISA effectuée.

$$\text{Absorbance}_{450 \text{ nm}} = a \times \text{concentration d'insuline (mUI/l)} + b$$

$$a = \text{pente (absorbance}_{450 \text{ nm}} / \text{mUI/l)}$$

$$b = \text{ordonnée à l'origine (absorbance}_{450 \text{ nm}})$$

### **2.6.4 Concentration de l'acétone dans l'haleine**

La courbe standard de l'acétone est obtenue en injectant les quantités suivantes d'acétone : 0,100 nmol/ml ; 0,010 nmol/ml ; 0,001 nmol/ml.

#### Courbe standard de l'acétone

$$\text{Aire sous la courbe de l'acétone} = 823,45 (\text{aire sous la courbe}) \times \text{nmol acétone injecté} + 0,25 (\text{Aire sous la courbe})$$

#### Concentration de l'acétone dans l'haleine

$$\text{Concentration de l'acétone (nmol/l)} = \frac{\text{Aire sous la courbe de l'acétone} + 0,25}{823,45 \times \frac{1000}{0,3 \text{ ml}}}$$

0,3 ml = volume d'haleine injecté dans le chromatographe

## **2.7 Statistiques**

### **2.7.1 Étude SUPPLÉMENT**

Les données sont présentées en moyenne  $\pm$  écart-type, car bien que la normalité des données ne soit pas démontrée, c'est une manière courante de présenter les données dans notre domaine.

Le test de Mann-Whitney U a été utilisé pour comparer les groupes de sujets jeunes et âgés à chacun des temps de l'étude. Le test de Friedman a été utilisé pour comparer globalement les sujets jeunes et âgés à travers l'étude, lorsque la supplémentation n'avait pas d'impact sur le paramètre en question. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour vérifier si un paramètre était différent à deux temps différents dans le même groupe. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS (Chicago, Illinois, USA).

Le calcul d'échantillon nous a permis de déterminer qu'avec une puissance de 0,80 et une erreur alpha de 0,05, huit participants par groupe étaient nécessaires. En prévision de l'abandon de certains participants et du rejet d'autres participants pour un manque d'adhérence à la supplémentation, 11 participants ont été recrutés chez les participants jeunes et 10 participants dans le groupe âgé. Six femmes et cinq hommes composaient le groupe de participants jeunes et un nombre égal d'hommes et de femmes composaient le groupe de participants âgés.

### 2.7.2 Étude TRACEUR

Les données sont présentées en moyenne  $\pm$  écart-type, car bien que la normalité des données ne soit pas démontrée, c'est une manière courante de présenter les données dans notre domaine.

Le test de Mann-Whitney U a été utilisé pour comparer les groupes de sujets jeunes et âgés à chacun des temps de l'étude. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS (Chicago, Illinois, USA).

Comme l'incorporation et la  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA n'ont jamais été étudiées chez des personnes jeunes et âgés, il n'a pas été possible de calculer la taille d'échantillon nécessaire pour l'étude TRACEUR. Une étude préliminaire avec six participants jeunes et quatre participants âgés, avec un nombre égal d'hommes et de femmes dans chaque groupe, a donc été réalisée.

## 3 RÉSULTATS

### 3.1 Étude SUPPLÉMENT

#### 3.1.1 Évaluation de l'adhérence à la supplémentation avec le $^{13}\text{C}$ - glucose

Pendant l'étude, l'adhérence à la supplémentation a été évaluée de trois manières différentes : les formulaires sur lesquels les participants ont indiqué l'heure de la prise du supplément, le décompte des capsules restantes ainsi que le dosage de l'excès de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine (lors de la troisième semaine de supplémentation). Les formulaires et le décompte des gélules restantes n'ont permis d'identifier aucun sujet non-adhérent à la supplémentation.

Toutefois, le seuil minimal de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine pour supporter la prise du supplément a été fixé à 0,0020 %. Six participants jeunes ont fourni des échantillons avec un excès de  $^{13}\text{C}$  insuffisant pour supporter la prise du supplément lors d'une journée, un participant lors de deux journées et un autre participant lors de six journées au cours de la 3<sup>e</sup> semaine de supplémentation. Parmi les participants âgés, deux ont fourni des échantillons avec un excès de  $^{13}\text{C}$  insuffisant pour supporter la prise du supplément lors d'une journée au cours de la troisième semaine de supplémentation. En somme, parmi les 11 personnes jeunes recrutées initialement, deux ont été rejetées pour non-adhérence à la supplémentation alors qu'aucune des 10 personnes âgées n'a été rejeté.



### **3.1.2 Caractéristiques de base des participants**

Neuf personnes jeunes ( $24 \pm 2$  ans) et dix personnes âgées ( $74 \pm 4$  ans) ont participé à l'étude SUPPLÉMENT. Les participants jeunes et âgés étaient similaires pour tous les paramètres mesurés sauf l'hémoglobine A1c (10 % supérieure chez les sujets âgés), le cholestérol total (25 % supérieur chez les sujets âgés) et le cholestérol sous forme de LDL (32 % supérieur chez les sujets âgés) ( $p < 0,05$ ) (Tableau 3.1.2). La concentration plasmatique des paramètres mesurés était dans les valeurs normales pour les participants jeunes et âgés.

### **3.1.3 Profil d'acides gras des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude**

Au début de l'étude SUPPLÉMENT, les participants âgés avaient de plus grandes proportions d'acides gras monoinsaturés (12 %), d'ARA (14 %), d'AGPI  $\omega$ -6 (10 %) et d'EPA (67 %) et une plus faible proportion d'acide linoléique (19 %) par rapport aux participants jeunes ( $p < 0,05$ ) (Tableau 3.1.3).

### **3.1.4 Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques**

Le pourcentage de DHA des lipides totaux n'était pas différent entre les deux groupes de participants au début de l'étude SUPPLÉMENT. Il était supérieur chez les participants âgés pendant la période de supplémentation et à la fin de l'étude ( $p < 0,05$ ). Chez les participants jeunes, le pourcentage de DHA des lipides totaux a augmenté de 67 % ( $p < 0,05$ ). Il a

Tableau 3.1.2 : Caractéristiques des participants au début de l'étude

	Jeunes n = 9	Âgés n = 10	p	Valeurs normales
Âge	24 ± 2	74 ± 4	< 0,05	-
Sexe	5H/4F	5H/5F		-
Poids (kg)	71,0 ± 18,1	75,0 ± 13,4	ns	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,4 ± 4,2	28,0 ± 4,3	ns	-
Glucose (mmol/l)	4,9 ± 0,5	5,2 ± 0,5	ns	[3,3 – 6,1]
Hémoglobine A1c (%)	5,1 ± 0,3	5,6 ± 0,3	< 0,05	[4,0 – 6,0]
Insuline (mIU/ml)	6,0 ± 2,4	5,7 ± 2,2	ns	-
Triglycérides (mmol/l)	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,4	ns	[0,6 – 2,3]
Cholestérol total (mmol/l)	4,4 ± 0,6	5,5 ± 0,9	< 0,05	18 – 29 ans [3,2 – 4,6] > 65 ans [4,2 – 6,6]
HDL (mmol/l)	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,3	ns	[0,9 – 5,0]
LDL (mmol/l)	2,2 ± 0,6	2,9 ± 0,7	< 0,05	> 4,1
Acides gras libres (mmol/l)	0,48 ± 0,21	0,62 ± 0,24	ns	-
Phospholipides (mmol/l)	0,72 ± 0,21	0,84 ± 0,17	ns	-
β-hydroxybutyrate (mmol/l)	0,05 ± 0,03	0,08 ± 0,07	ns	-
Acétone (nmol/l)	18,2 ± 1,9	13,1 ± 7,0	ns	-
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /l)	5,1 ± 1,1	6,2 ± 1,9	ns	[4 – 10]
Érythrocytes (10 <sup>12</sup> /l)	4,9 ± 0,5	4,9 ± 0,5	ns	Hommes [4,7 – 6,1] Femmes [4,2 – 5,6]
Hémoglobine (g/l)	147 ± 12	147 ± 12	ns	Hommes [140 – 180] Femmes [120 – 160]
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /l)	230 ± 46	223 ± 48	ns	[130 – 500]
TSH (mUI/l)	2,29 ± 0,70	2,58 ± 1,16	ns	[0,35 – 3,50]
Créatinine (μmol/l)	79 ± 17	84 ± 15	ns	[44 – 121]
Albumine (g/l)	44 ± 3	41 ± 2	ns	[35 – 50]
Sodium (mmol/l)	142 ± 2	142 ± 1	ns	[135 – 145]
Potassium (mmol/l)	4,2 ± 0,2	4,4 ± 0,3	ns	[3,5 – 5,0]
Chlorures (mmol/l)	108 ± 3	107 ± 3	ns	[98 – 107]
AST (U/l)	29 ± 13	26 ± 5	ns	[8 – 39]
ALT (U/l)	36 ± 17	29 ± 5	ns	[13 – 69]

Moyenne  $\pm$  écart-type

IMC : Indice de masse corporelle

HDL : Lipoprotéines de haute densité

LDL : Lipoprotéines de faible densité

TSH : Thyroestimuline

AST : Aspartate aminotransferase

ALT : Alanine aminotransferase

Tableau 3.1.3 : Composition en acides gras (%) des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude

Acides gras	Jeunes (n = 9)	Âgés (n = 10)	p
Acide palmitique	21,9 ± 1,3	22,2 ± 1,3	ns
Acide stéarique	6,2 ± 0,9	6,2 ± 0,8	ns
Somme d'acides gras saturés	28,9 ± 2,5	29,5 ± 2,5	ns
Acide oléique	21,2 ± 2,8	22,8 ± 1,1	< 0,05
Somme d'acides gras monoinsaturés	24,7 ± 3,8	27,6 ± 2,6	< 0,05
LA	34,3 ± 2,8	28,8 ± 1,1	< 0,05
ARA	6,6 ± 0,9	7,5 ± 1,0	< 0,05
Somme AGPI ω6	42,9 ± 4,5	38,9 ± 5,0	< 0,05
ALA	1,0 ± 0,5	0,8 ± 0,3	ns
EPA	0,6 ± 0,3	1,0 ± 0,3	< 0,05
DPA	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,1	ns
DHA	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,6	ns
Somme AGPI ω3	3,5 ± 1,4	4,0 ± 1,4	ns

Moyenne ± écart-type

LA : Acide linoléique

ARA : Acide arachidonique

AGPI : Acides gras polyinsaturés

ALA : Acide alpha linoléique

EPA : Acide eicosapentaénoïque

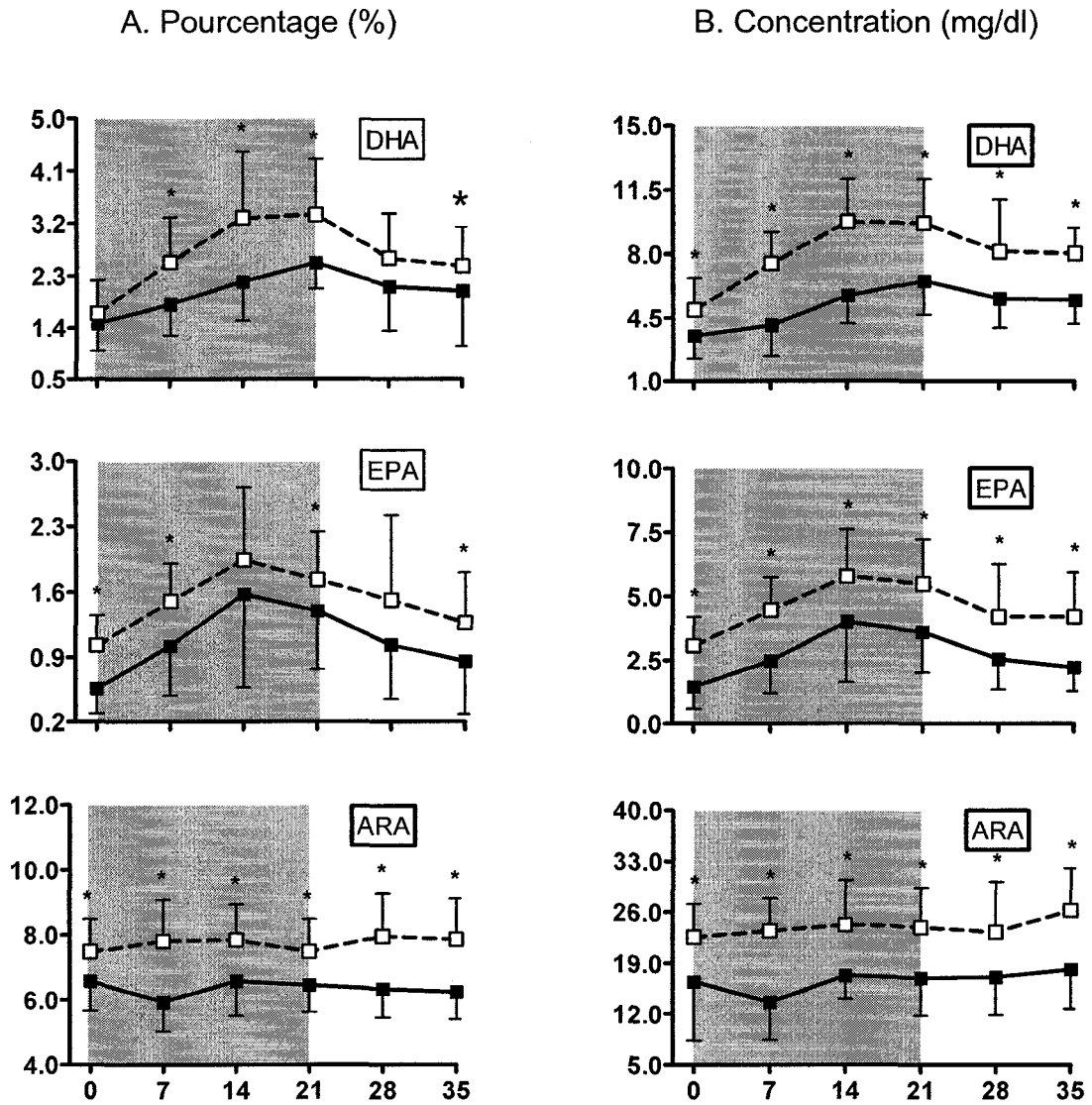
DPA : Acide docosapentaénoïque

DHA : Acide docosaénoïque

augmenté de 103 % chez les participants âgés ( $p < 0,05$ ). L'augmentation ne différait pas entre les participants jeunes et âgés. Le pourcentage de DHA est retourné près des valeurs initiales chez les participants jeunes deux semaines après l'arrêt de la supplémentation, mais pas chez les participants âgés. Le pourcentage d'EPA était différent entre les deux groupes de participants au commencement de l'étude (67 % supérieur chez les sujets âgés,  $p < 0,05$ ). Il était supérieur aux jours sept et 21 de la supplémentation et à la fin de l'étude ( $p < 0,05$ ). Les participants jeunes et âgés avaient respectivement une augmentation de 133 % et de 70 % du pourcentage d'EPA dans les lipides totaux plasmatiques ( $p < 0,05$ ). L'augmentation ne différait pas entre les participants jeunes et âgés. Le pourcentage d'EPA est retourné près des valeurs initiales chez les participants jeunes et âgés deux semaines après l'arrêt de la supplémentation (Figure 3.1.1 A). Les pourcentages d'acide docosapentaénoïque, d'ARA, d'acide linoléique, d'acide oléique, d'acide palmitique et d'acide stéarique n'ont pas été affectés par la supplémentation. Cependant, les pourcentages d'acide docosapentaénoïque, d'ARA et d'acide oléique étaient supérieurs chez les participants âgés à différents moments durant la supplémentation ( $p < 0,05$ ). Les pourcentages d'ALA et d'acide linoléique étaient supérieurs chez les participants jeunes (Annexe B, Figure 7.2.1 A). Aussi, à travers l'étude, les proportions d'acide docosapentaénoïque, d'ARA et d'acide linoléique étaient différentes entre les participants jeunes et âgés.

La concentration de DHA (mg/dl) dans les lipides totaux plasmatiques (Figure 3.1.1 B) a augmenté de 86 % chez les participants jeunes et de 98 % chez les participants âgés ( $p < 0,05$ ). L'augmentation ne différait pas entre les participants jeunes et âgés. La concentration de DHA n'est pas retournée aux valeurs initiales deux semaines après l'arrêt de la supplémentation chez les deux groupes de participants. Les concentrations de DHA et d'EPA des lipides totaux sont demeurées supérieures chez les participants âgés tout au long de l'étude ( $p < 0,05$ ). La concentration d'EPA a augmenté de 140 % chez les participants jeunes et de 78 % chez les participants âgés ( $p < 0,05$ ). L'augmentation ne différait pas entre les participants jeunes et âgés. La concentration d'EPA est retournée aux valeurs initiales chez les participants jeunes et âgés deux semaines après l'arrêt de la supplémentation. Les taux d'acide docosapentaénoïque, d'ALA, d'ARA, d'acide linoléique, d'acide oléique et d'acide palmitique n'ont pas varié avec la supplémentation. Cependant, les concentrations d'acide docosapentaénoïque, d'ARA et d'acide oléique étaient supérieures chez les participants âgés à différents moments de l'étude (Annexe B, Figure 7.2.1 B) ( $p < 0,05$ ). À travers l'étude, les concentrations d'acide docosapentaénoïque, d'ARA, d'acide oléique, et d'acide stéarique étaient différentes entre les deux groupes d'âge.

Figure 3.1.1 : Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3,

DHA : Acide docosahexaénoïque

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ARA : Acide arachidonique



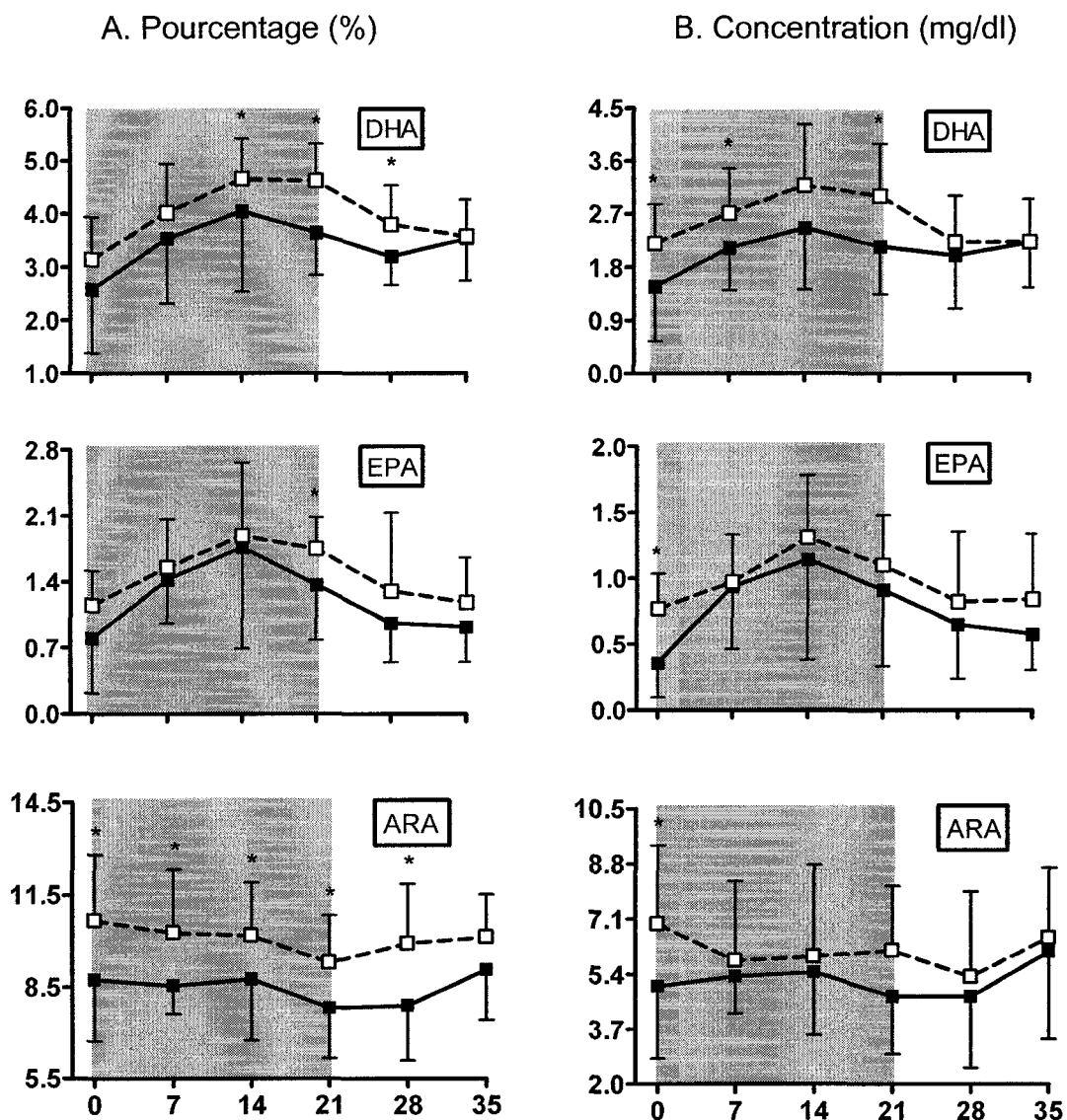
### 3.1.5 Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques

Le pourcentage de DHA dans les phospholipides (Figure 3.1.2 A) a augmenté chez les participants jeunes (38 %) et âgés (48 %) ( $p < 0,05$ ), mais pas de manière différente entre les deux groupes. Il est retourné aux valeurs initiales chez les participants jeunes et âgés deux semaines après l'arrêt de la supplémentation. Le pourcentage de DHA n'était pas différent entre les deux groupes au début de l'étude. Il était supérieur chez les participants âgés lors des jours 14, 21 et 28 de l'étude ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage d'EPA a augmenté de 75 % chez les participants jeunes et de 52 % chez les participants âgés ( $p < 0,05$ ), mais pas de manière différente entre les deux groupes. Il est retourné aux valeurs initiales chez les deux groupes de participants. Le pourcentage d'EPA est demeuré similaire entre les groupes tout au long de l'étude sauf lors de la dernière semaine de supplémentation, où la concentration d'EPA était supérieure chez les participants âgés ( $p < 0,05$ ). Les pourcentages des autres acides gras présentés (acide docosapentaénoïque, ARA, acide linoléique, acide oléique, acide stéarique et acide palmitique) n'ont pas été affectés par la supplémentation (Annexe B, Figure 7.2.2 A). Le pourcentage d'acide docosapentaénoïque était supérieur dans le groupe âgé lors de la dernière semaine de l'étude ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage d'ARA était supérieur chez les sujets âgés tout au long de l'étude sauf la dernière journée ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage d'acide linoléique dans les phospholipides était supérieur au début de la supplémentation et deux jours pendant celle-ci chez les participants jeunes ( $p < 0,05$ ). Aucune

différence entre les groupes n'a été observée pour l'acide oléique, l'acide stéarique et l'acide palmitique. À travers l'étude, les pourcentages d'acide docosapentaénoïque, d'ARA, d'acide linoléique et d'acide oléique étaient différents entre les deux groupes d'âge ( $p < 0,05$ ).

La concentration du DHA (mg/dl) dans les phospholipides (Figure 3.1.2 B) a augmenté chez les participants jeunes (40 %) et âgés (36 %) après trois semaines de supplémentation ( $p < 0,05$ ), mais pas de manière différente entre les groupes. La concentration initiale de DHA dans les phospholipides était supérieure chez les participants âgés. Elle était aussi supérieure après une et trois semaines de supplémentation ( $p < 0,05$ ). La concentration d'EPA dans les lipides plasmatiques a augmenté de 125 % chez les participants âgés et de 37 % chez les participants jeunes ( $p < 0,05$ ), mais pas de manière différente entre les groupes. La concentration d'EPA était supérieure chez les participants âgés au début de l'étude et est devenue similaire par la suite ( $p < 0,05$ ). Les concentrations de DHA et d'EPA sont retournées aux valeurs initiales deux semaines après la fin de la supplémentation chez les participants âgés. Les taux d'acide docosapentaénoïque, d'ARA et d'acide stéarique étaient supérieurs chez les participants âgés au début de l'étude (Annexe B, Figure 7.2.2 B) ( $p < 0,05$ ). Les pourcentages d'ALA, d'acide oléique et d'acide palmitique sont demeurés similaires tout au long de l'étude. À travers l'étude, la concentration d'acide stéarique était différente entre les deux groupes.

Figure 3.1.2 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyennes ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3.

DHA : Acide docosahexaénoïque

EPA : Acide eicosapentaénoïque

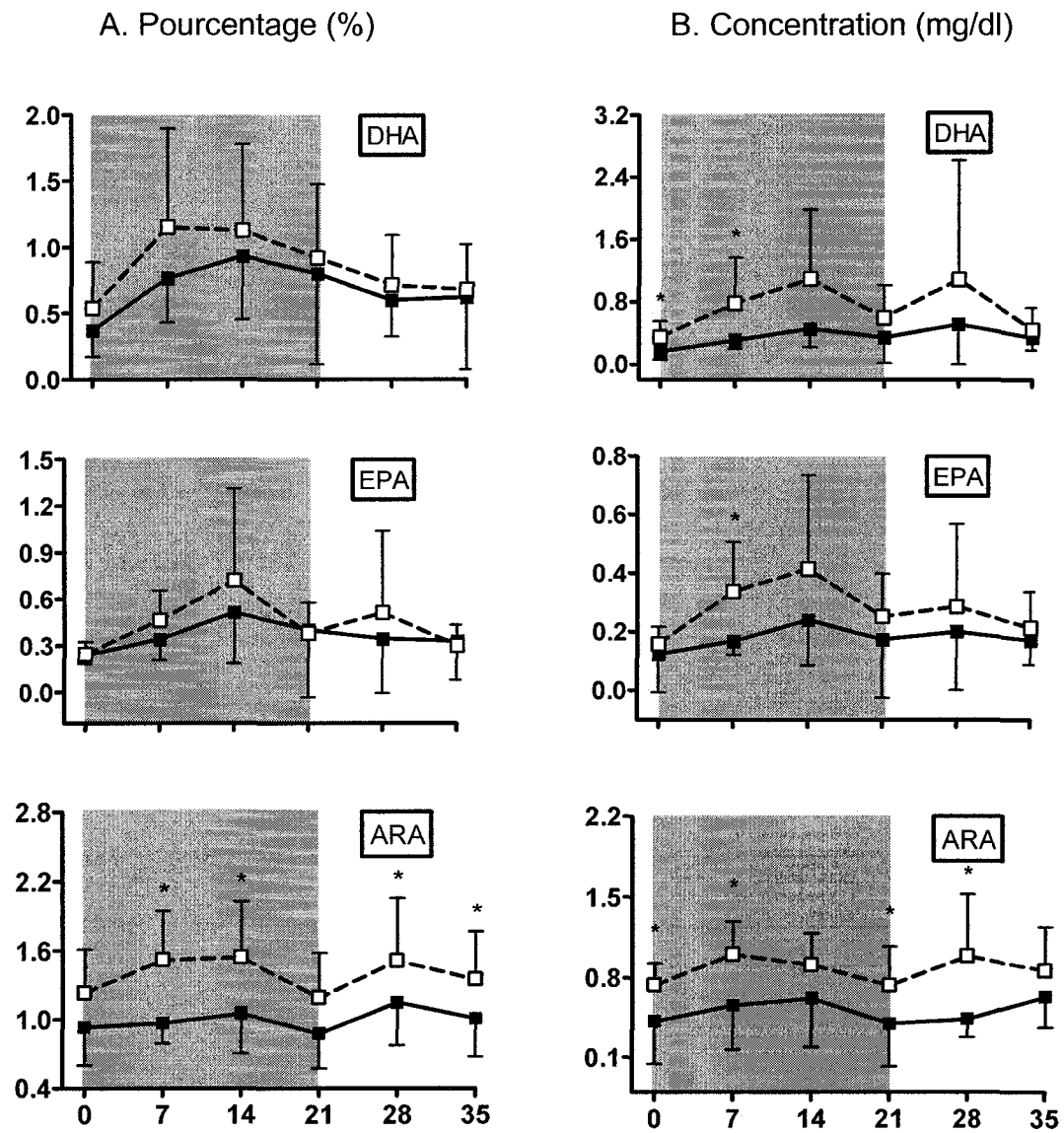
ARA : Acide arachidonique

### **3.1.6 Composition en acides gras des triglycérides plasmatiques**

Le pourcentage d'aucun des acides gras des triglycérides (Figure 3.1.3 A) plasmatiques présenté n'a été affecté par la supplémentation. Il n'y avait aucune différence entre les groupes pour les pourcentages de DHA, d'EPA, d'acide docosapentaénoïque et d'acide oléique. Le pourcentage d'ALA était significativement supérieur chez les participants jeunes aux jours sept et 28 de l'étude ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage d'ARA était supérieur chez les participants âgés trois semaines pendant la supplémentation ( $p < 0,05$ ). Il y avait aussi des différences pour l'acide linoléique (taux supérieur chez les participants jeunes initialement), pour l'acide stéarique (taux supérieur chez les jeunes pour deux semaines) et pour l'acide palmitique (taux différent aux jours 1 et 21) (Annexe B, Figure 7.2.3 A). À travers l'étude, les pourcentages d'ALA, d'ARA et d'acide stéarique étaient différents entre les deux groupes.

Tout comme pour les proportions des acides gras dans les triglycérides, les concentrations d'aucun des acides gras présentés n'ont changé avec la supplémentation (Figure 3.1.3 B et Annexe B, Figure 7.2.3 B). Les concentrations de DHA, d'EPA, d'acide docosapentaénoïque, d'ALA, d'acide linoléique, d'acide oléique et d'acide stéarique étaient supérieures chez les participants âgés pendant la supplémentation ( $p < 0,05$ ). La concentration d'ARA était également supérieure chez les sujets âgés après la

Figure 3.1.3 : Composition en acides gras des triglycérides plasmatiques



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne  $\pm$  écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3.

DHA : Acide docosahexaénoïque

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ALA : Acide alpha-linolénique

ARA : Acide arachidonique

supplémentation. À travers l'étude, les concentrations de DHA, d'EPA, d'acide docosapentaénoïque, d'ARA, d'acide linoléique et d'acide palmitique étaient différentes entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ).

### **3.1.7 Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques**

Les pourcentages d'aucun des acides gras des acides gras libres (Figure 3.1.4 A et Annexe B, Figure 7.2.4 A) présentés n'ont été affectés par la supplémentation. Le seul acide gras pour lequel il y avait une différence entre les participants jeunes et âgés était l'acide stéarique ( $p < 0,05$ ). Le pourcentage d'acide stéarique était supérieur chez les participants âgés au début et aux jours 21, 28 et 35 de l'étude. À travers l'étude, les pourcentages d'acide oléique et d'acide stéarique étaient différents entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ).

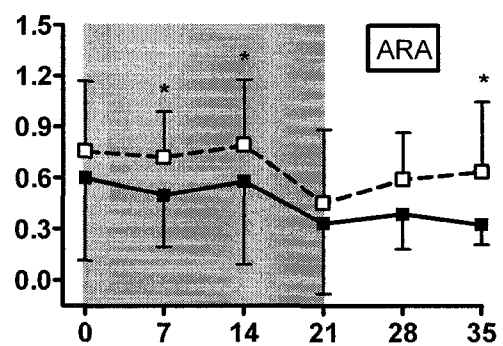
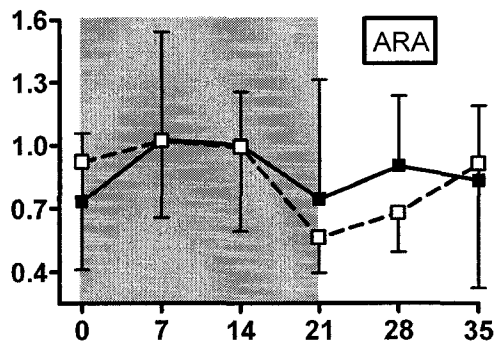
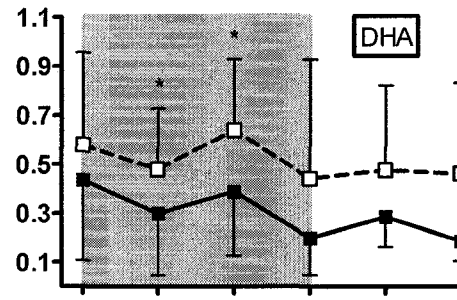
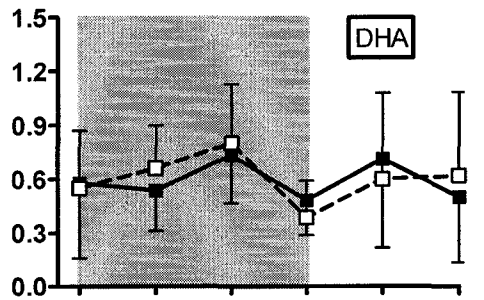
Les concentrations des acides gras présentés dans les acides gras libres (Figure 3.1.4 B et Annexe B, Figure 7.2.4 B) n'ont également pas varié à la suite de la supplémentation. Cependant, les concentrations de DHA, d'ARA, d'acide stéarique et d'acide palmitique étaient supérieures chez les participants âgés à plus d'un moment pendant l'étude ( $p < 0,05$ ). Les concentrations de l'ALA et de l'acide oléique étaient supérieures chez les participants âgés lors d'une journée pendant l'étude. Aucune différence n'a été observée pour l'acide oléique et l'acide linoléique. À travers l'étude, les concentrations de DHA, d'ARA, d'acide linoléique, d'acide oléique,



Figure 3.1.4 : Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques

A. Pourcentage (%)

B. Concentration (mg/dl)



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3.

DHA : Acide docosahexaénoïque

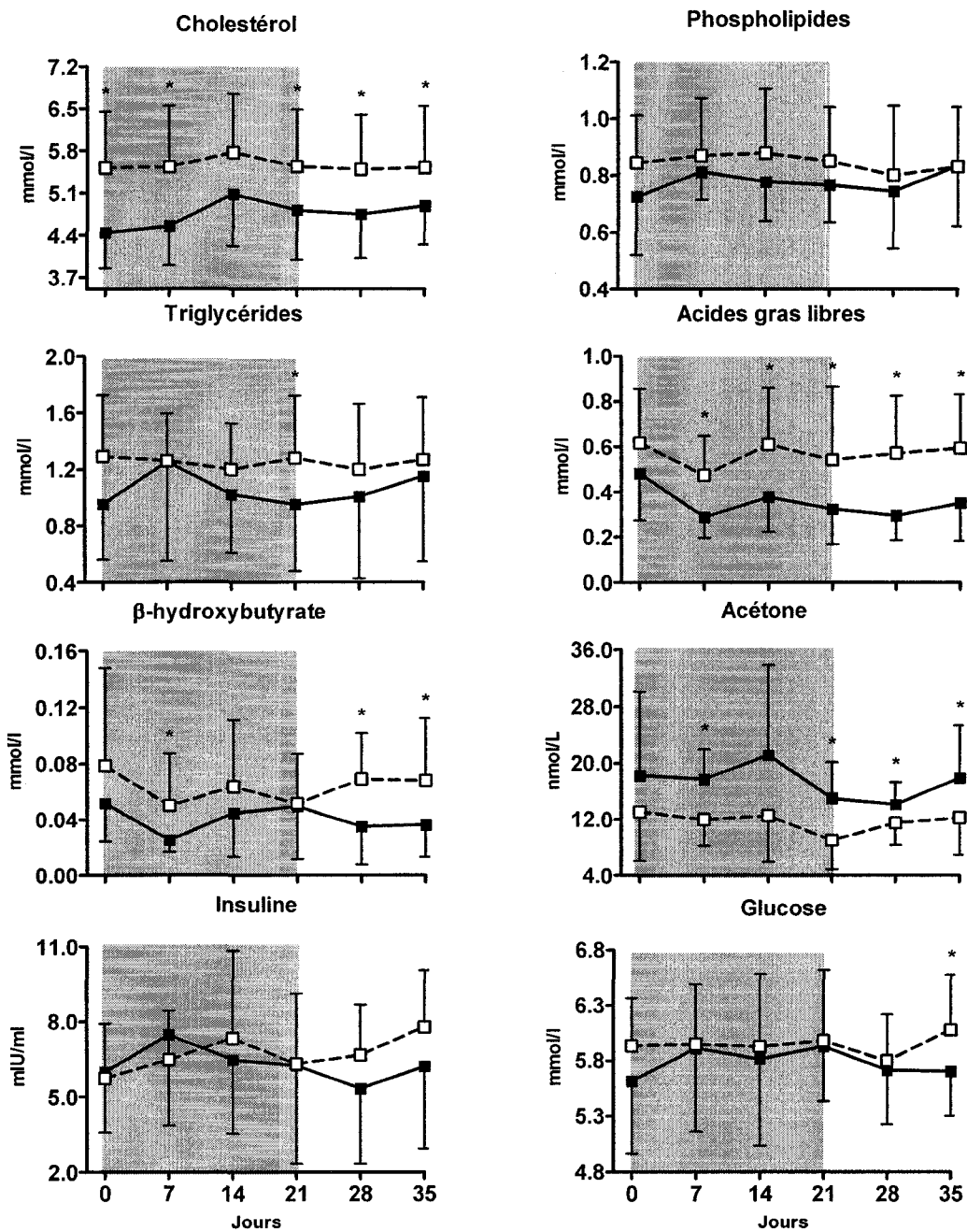
ARA : Acide arachidonique

d'acide stéarique et d'acide palmitique étaient différentes entre les deux groupes ( $p < 0,05$ ).

### **3.1.8 Concentration de différents métabolites plasmatiques et de l'haleine**

Les concentrations de cholestérol, de phospholipides, de triglycérides, d'acides gras libres, de  $\beta$ -hydroxybutyrate, d'insuline et de glucose dans le plasma et d'acétone de l'haleine n'ont pas changé avec la supplémentation. Les concentrations de cholestérol et d'acides gras libres étaient supérieures chez les participants âgés à cinq reprises pendant l'étude et celle de  $\beta$ -hydroxybutyrate, à trois occasions ( $p < 0,05$ ). Les taux de triglycérides et de glucose étaient supérieurs chez les participants âgés à une reprise pendant l'étude ( $p < 0,05$ ). La concentration d'acétone dans l'haleine était supérieure chez les jeunes lors de quatre des six prélèvements qui ont été effectués ( $p < 0,05$ ). À travers l'étude, les concentrations d'acides gras libres, de triglycérides, de  $\beta$ -hydroxybutyrate, glucose et cholestérol étaient différentes entre les deux groupes de participants (Figure 3.1.5).

Figure 3.1.5 : Concentration plasmatique de différents paramètres chez les participants



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyennes  $\pm$  écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3.

## **3.2 Étude TRACEUR**

### **3.2.1 Caractéristiques de base des participants dans l'étude TRACEUR**

Six personnes jeunes ( $27 \pm 3$  ans) et quatre personnes âgées ( $78 \pm 2$  ans) ont participé à l'étude TRACEUR. Les participants jeunes et âgés étaient similaires pour tous les paramètres mesurés, sauf l'hémoglobine A1c (11 % supérieur chez les sujets âgés) et le cholestérol total (21 % supérieur chez les sujets âgés) (Tableau 3.2.1) ( $p < 0,05$ ). La concentration des paramètres mesurés était dans les valeurs normales chez les participants jeunes et âgés.

### **3.2.2 Profil d'acides gras des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude**

Au début de l'étude TRACEUR, les participants âgés avaient de plus grandes concentrations d'ARA (29 %), d'EPA (62 %) et d'acides gras polyinsaturés oméga-3 (54 %) dans les lipides totaux plasmatiques ( $p < 0,05$ ). La concentration d'acides gras saturés était supérieure (10 %) chez les participants jeunes (Tableau 3.2.2) ( $p < 0,05$ ).

### **3.2.3 Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques pendant l'étude**

Le pourcentage de DHA est demeuré stable tout au long de l'étude TRACEUR : de 1,5 à 1,7 % chez les jeunes et de 1,3 à 1,5 % chez les sujets

Tableau 3.2.1 : Caractéristiques des participants au début de l'étude  
TRACEUR

	Jeunes n = 6	Âgés n = 4	p	Valeurs normales
Âge	27 ± 3	78 ± 2	< 0,05	-
Sexe	3H/3F	2H/2F	-	-
Poids (kg)	84,0 ± 20,1	67,0 ± 5,5	ns	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 ± 4,7	25,2 ± 2,8	ns	-
Glucose (mmol/l)	4,4 ± 0,8	4,7 ± 0,4	ns	[3,3 – 6,1]
Hémoglobine A1c (%)	5,3 ± 0,3	5,9 ± 0,6	< 0,05	[4,0 – 6,0]
Triglycérides (mmol/l)	0,71 ± 0,18	0,98 ± 0,35	ns	[0,6 – 2,3]
Cholestérol (mmol/l)	4,32 ± 0,58	5,24 ± 0,33	< 0,05	18 – 29 ans [3,2 - 4,6] > 65 ans [4,2 – 6,6]
HDL (mmol/l)	1,26 ± 0,23	1,43 ± 0,35	ns	[0,9 – 5,0]
LDL (mmol/l)	2,74 ± 0,56	3,37 ± 0,32	ns	> 4,1
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /l)	5,3 ± 1,3	5,8 ± 1,0	ns	[4 – 10]
Érythrocytes (10 <sup>12</sup> /l)	4,90 ± 0,45	4,71 ± 0,32	ns	Hommes [4,7 – 6,1] Femmes [4,2 – 5,6]
Hémoglobine (g/l)	144 ± 12	145 ± 11	ns	Hommes [140 – 180] Femmes [120 – 160]
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /l)	261 ± 40	212 ± 65	ns	[130 – 500]
TSH (mUI/l)	2,38 ± 0,69	2,10 ± 0,59	ns	[0,35 – 3,50]
Créatinine (umol/l)	84,5 ± 13,1	83,3 ± 5,4	ns	[44 – 121]
Albumine (g/l)	44,4 ± 3,1	42,9 ± 1,5	ns	[35 – 50]
Sodium (mmol/l)	140 ± 1	138 ± 2	ns	[135 – 145]
Potassium (mmol/l)	4,2 ± 0,3	4,4 ± 0,6	ns	[3,5 – 5,0]
Chlorures (mmol/l)	104 ± 3	107 ± 3	ns	[98 – 107]
AST (U/l)	24 ± 6	25 ± 8	ns	[8 – 39]
ALT (U/l)	33 ± 11	27 ± 12	ns	[13 – 69]

Moyenne  $\pm$  écart-type.

IMC : Indice de masse corporelle

HDL : Lipoprotéines de haute densité

LDL : Lipoprotéines de faible densité

TSH : Thyroestimuline

AST : Aspartate aminotransferase

ALT : Alanine aminotransferase



Tableau 3.2.2 : Composition en acides gras (%) des lipides totaux plasmatiques au début de l'étude TRACEUR

Acide gras	Jeunes n = 6	Âgés n = 4	p
Acide palmitique	24,7 ± 2,6	22,1 ± 1,9	ns
Acide stéarique	6,6 ± 1,0	6,4 ± 0,9	ns
Somme d'acides gras saturés	32,6 ± 2,1	29,5 ± 1,4	< 0,05
Acide oléique	20,5 ± 2,0	21,7 ± 1,9	ns
Somme d'acides gras monoinsaturés	24,6 ± 3,2	25,4 ± 1,5	ns
Acide linoléique	32,5 ± 5,0	31,9 ± 1,6	ns
ARA	6,3 ± 0,4	8,1 ± 1,4	< 0,05
Somme AGPI ω6	40,5 ± 5,0	41,4 ± 2,2	ns
ALA	-	1,1 ± 0,6	-
EPA	0,8 ± 0,2	1,3 ± 0,3	< 0,05
Acide docosapentaénoïque	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	ns
DHA	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,2	ns
Somme AGPI ω3	2,4 ± 0,7	3,7 ± 0,3	< 0,05

Moyenne ± écart-type.

ARA : Acide arachidonique

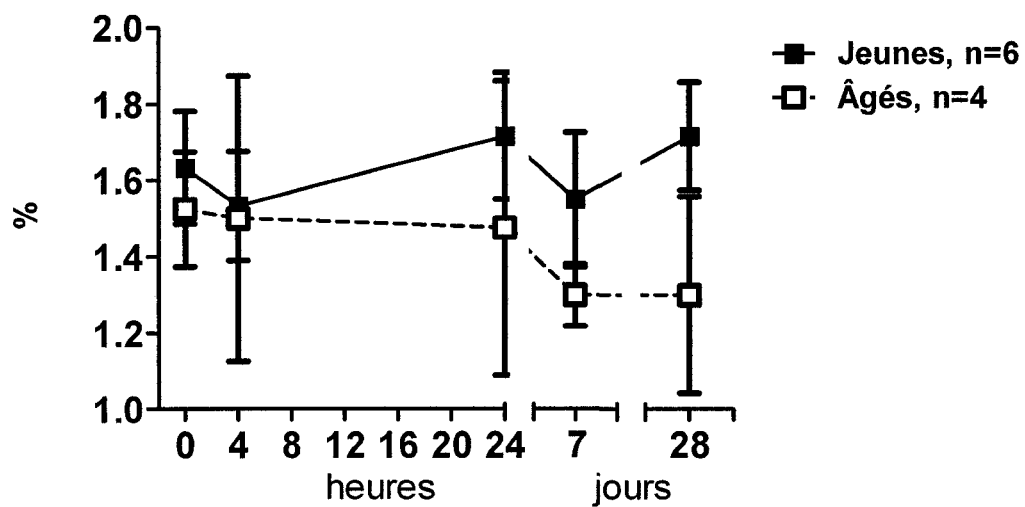
AGPI : Acides gras polyinsaturés

ALA : Acide alpha linoléique

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DHA : Acide docosaénoïque

Figure 3.2.1 : Composition en DHA (%) des lipides totaux plasmatiques pendant l'étude TRACEUR



Moyenne  $\pm$  écart-type, aucune différence significative

âgés (Figure 3.2.1). La concentration de DHA est également demeurée stable pendant l'étude : de 4,2 à 4,8 mg/dl chez les participants jeunes et de 4,4 à 5,4 mg/dl chez les participants âgés (Figure 3.2.2). Les participants jeunes et âgés n'étaient pas différents pour le pourcentage et la concentration de DHA pendant l'étude.

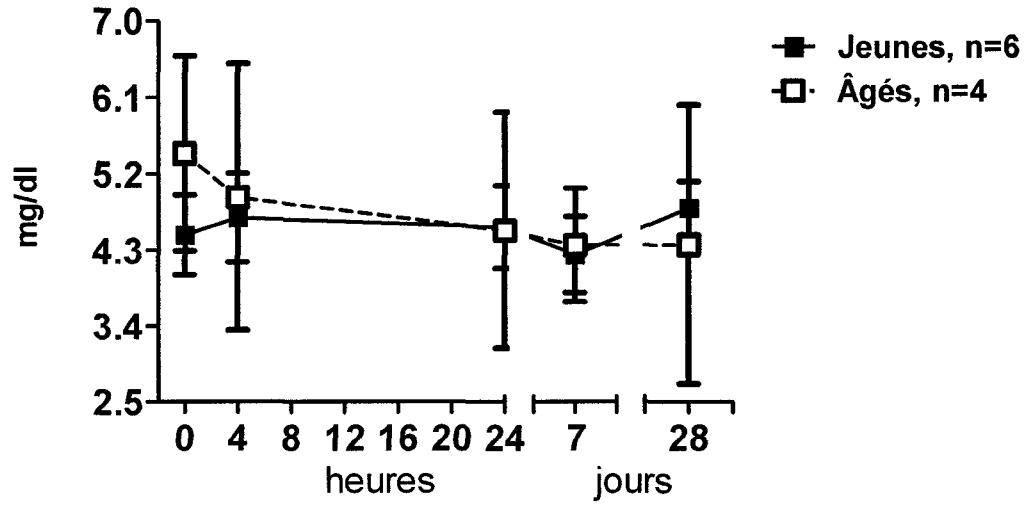
### **3.2.4 Incorporation du $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques**

Une incorporation maximale du  $^{13}\text{C}$ -DHA a été observée après quatre heures chez les participants âgés ( $0,80 \pm 0,35$  nmol/ml) et après 24 heures chez les participants jeunes ( $0,45 \pm 0,21$  nmol/ml). L'incorporation avait tendance ( $p = 0,055$ ) à être supérieure chez les participants âgés ( $0,80 \pm 0,35$  nmol/ml) par rapport aux jeunes ( $0,33 \pm 0,16$  nmol/ml) quatre heures après l'ingestion du traceur (Figure 3.2.3).

### **3.2.5 $\beta$ -oxydation du $^{13}\text{C}$ -DHA des participants de l'étude**

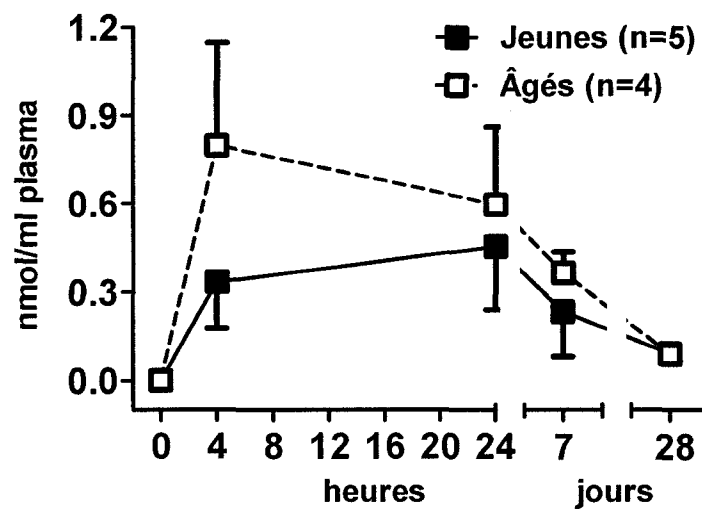
Chez les participants âgés, le pourcentage de la dose récupérée a augmenté pour atteindre un maximum de  $0,7 \pm 0,0$  %/h après quatre heures pour ensuite descendre et se stabiliser après 24 heures. Le pourcentage de dose récupérée est demeuré entre 0,2 % et 0,4 % chez les participants jeunes. Le pourcentage a toutefois atteint un maximum de  $0,4 \pm 0,1$  % après quatre heures. Le pourcentage de la dose récupérée après quatre heures était supérieur chez les participants âgés (89 %) (Figure 3.2.4) ( $p < 0,05$ ). L'oxydation cumulative du  $^{13}\text{C}$ -DHA après 24 heures était de  $5 \pm 3$  % chez les

Figure 3.2.2 : Concentration du DHA (mg/dl) des lipides totaux plasmatiques pendant l'étude TRACEUR



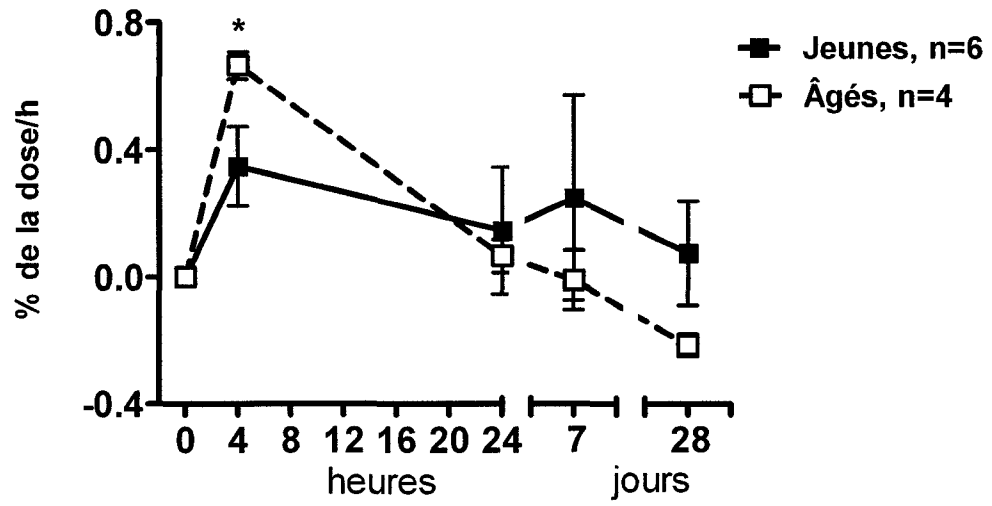
Moyenne  $\pm$  écart-type, aucune différence significative

Figure 3.2.3 : Incorporation du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques à la suite de l'ingestion de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA chez les participants de l'étude TRACEUR



Moyenne  $\pm$  écart-type, aucune différence significative

Figure 3.2.4 : Pourcentage de la dose dans l'haleine (% de la dose/h) à la suite de l'ingestion de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA chez les participants de l'étude TRACEUR



Moyenne  $\pm$  écart-type, \*p < 0,05

participants jeunes pendant l'étude et de 8 % chez les participants âgés. L'oxydation cumulative du traceur n'a pas pu être comparée statistiquement entre les groupes compte tenu du manque d'échantillons chez les personnes âgées.

## **4 DISCUSSIONS ET CONCLUSIONS**

### **4.1 Étude SUPPLÉMENT**

L'utilisation du  $^{13}\text{C}$ -glucose lors de l'étude SUPPLÉMENT a permis de rejeter deux participants jeunes pour non-adhérence à la supplémentation. Les questionnaires et le retour des gélules restantes n'avaient pas permis d'identifier ces sujets non-adhérents. Toutefois, le changement du DHA dans les lipides totaux plasmatiques supporte les résultats obtenus avec le  $^{13}\text{C}$ -glucose. L'utilisation du  $^{13}\text{C}$ -glucose pendant les deux premières semaines aurait permis de s'assurer d'une bonne adhérence tout au long de la supplémentation (Tableaux 3.1.2 et 3.1.3).

L'étude SUPPLÉMENT a été complétée avec neuf participants jeunes et dix participants âgés similaires pour leurs caractéristiques de base, sauf l'hémoglobine A1c, le cholestérol total, et les LDL et ce, malgré un écart d'âge de 50 ans entre les groupes (Tableau 3.1.4).

#### **4.1.1 Profils en acides gras au début de l'étude**

Les profils d'acides gras des lipides plasmatiques ont révélé des différences entre les sujets jeunes et âgés pour certains acides gras dont l'EPA dans les lipides totaux (Tableau 3.1.2 et Figure 3.1.1) et les phospholipides (Figure 3.1.2), mais aucune différence n'a été observée dans le pourcentage de DHA. Meydani et coll. (1991) et Rees et coll. (2006) ont rapporté la composition plasmatique en acides gras chez des participants



jeunes et âgés. Meydani et coll. (1991) n'ont observé aucune différence dans le pourcentage de DHA dans les lipides totaux plasmatiques chez des personnes jeunes ( $1,78 \pm 0,13$  %) et âgés ( $1,76 \pm 0,15$  %), ni aucune différence pour le pourcentage d'EPA entre les sujets jeunes ( $0,63 \pm 0,05$  %) et âgés ( $0,72 \pm 0,06$  %). Rees et coll. (2006) ont observé une différence pour les pourcentages d'EPA et de DHA des phospholipides entre les participants jeunes et âgés. Les différences entre ces deux études et l'étude SUPPLÉMENT peuvent en partie être expliquées par la provenance des participants (Royaume-Uni et États-Unis vs Canada). En effet la consommation d'EPA et de DHA diffère d'un pays à l'autre (Hibbeln et coll. 2006) et, comme les concentrations plasmatiques de DHA et d'EPA augmentent de manière dose-dépendante aux quantités ingérées (Arterburn et coll. 2006), il est possible que cela ait influencé les concentrations initiales de ces acides gras.

Ces résultats supportent la possibilité de différences alimentaires et/ou métaboliques entre les deux groupes de participants. L'utilisation d'un questionnaire alimentaire permettrait de faire la lumière sur les habitudes alimentaires des participants et d'isoler la composante métabolique.

#### **4.1.2 Impact de la supplémentation sur le profil en acides gras**

Le supplément d'huile de poisson fournissait aux participants sept fois la quantité d'EPA et de DHA normalement ingérée par les Québécois (Tableau 3.1.1) (Nkondjock et coll. 2003). La supplémentation permettait donc d'augmenter significativement la concentration et le pourcentage de ces

acides gras dans les lipides plasmatiques. Aussi, comme l'EPA et le DHA représentent 77 % des acides gras contenus dans le supplément, aucun changement dans la composition des autres acides gras n'a donc été observé pendant la supplémentation.

Cependant, l'EPA et le DHA sont en compétition avec l'ARA pour la même position dans les phospholipides (Arterburn et coll. 2006). Certaines études montrent d'ailleurs une diminution des proportions d'ARA et des phospholipides lors d'une supplémentation en EPA et DHA (Arterburn et coll. 2006). Cependant, le pourcentage et la concentration d'ARA d'aucune des classes de lipide plasmatiques n'ont été affectés par la supplémentation lors de l'étude SUPPLÉMENT. Rees et coll. (2006) n'ont également rapporté aucun changement du pourcentage d'ARA des phospholipides en réponse à une dose de neuf grammes d'EPA par jour.

Les pourcentages et les concentrations de DHA et d'EPA ont augmenté dans les lipides totaux et les phospholipides (Figures 3.1.1 et 3.1.2). La composition en EPA et en DHA des triglycérides et des acides gras libres n'a pas été affectée par la supplémentation (Figures 3.1.3 et 3.1.4) et ce, malgré que la quantité d'EPA et de DHA ingérée excédait de sept fois la quantité moyenne ingérée par les Québécois. Par contre, Holub et Conquer (1998) ont observé une augmentation du DHA des acides gras libres après trois semaines de supplémentation avec une dose similaire de DHA (750 mg vs 680 mg). Toutefois, le pourcentage initial de DHA des acides gras libre était inférieur à celui de l'étude SUPPLÉMENT (0,38 % comparé à 0,56 %),

possiblement à cause de l'origine différente des participants (Inde versus Canada). Après six semaines, la proportion de DHA des acides gras libres atteint 1,3 % et, avec une dose de 1,5 g de DHA, cette proportion atteint 2,2 %. Une dose de DHA supérieure et/ou une plus longue durée de supplémentation aurait possiblement permis d'augmenter la composition en DHA des acides gras libres.

En somme, la supplémentation en EPA et en DHA de trois semaines chez des personnes jeunes et âgées a permis d'augmenter la composition en EPA et en DHA des lipides totaux et des phospholipides. Une plus longue durée de supplémentation et/ou une plus forte dose d'EPA et de DHA permettrait possiblement de modifier la composition en EPA et en DHA des acides gras libres.

#### **4.1.3 Impact de l'âge sur le profil en acides gras pendant la supplémentation**

Le pourcentage de DHA dans les lipides totaux et les phospholipides a augmenté de manière plus importante chez les participants âgés comparativement aux participants jeunes (Figures 3.1.1 et 3.1.2). La concentration de DHA dans les lipides totaux a également augmenté de manière plus importante chez les participants âgés. Des résultats similaires pour le pourcentage de DHA des lipides totaux ont été observés par Meydani et coll. (1991). Cependant, les résultats observés pour l'EPA sont différents, possiblement à cause de la dose d'EPA fournie aux participants (1680 mg vs 320 mg) et de l'âge des participants âgés (51 – 71 ans vs > 70 ans). Ensuite,

Rees et coll. (2006) n'ont pas observé de différence dans le pourcentage de DHA, mais une différence dans le pourcentage d'EPA des phospholipides en réponse à une supplémentation entre des participants jeunes et âgés. Cependant, encore une fois, la dose d'EPA (3000 mg) et l'âge des participants (53 – 70 ans) diffèrent de l'étude SUPPLÉMENT. Meydani et coll. (1991) et Rees et coll. (2006) accordent les différences observées entre les groupes à une diminution de l'oxydation des gras avec le vieillissement.

Des études ont rapporté un changement de composition corporelle et une diminution de la masse maigre avec le vieillissement (Toth et Tchernof 2000). Comme la masse maigre est le principal site de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (Aberg et coll. 2006), il est possible que cela ait contribué à la plus grande accumulation des acides gras plasmatiques chez les personnes âgées. Cependant, aucune mesure de la masse grasse et de la masse maigre n'a été effectuée dans l'étude SUPPLÉMENT. Le seul indice disponible en ce sens est l'indice de masse corporelle qui ne diffère pas entre les deux groupes de participants.

La concentration en DHA des acides gras libres est demeurée supérieure chez les participants âgés (Figure 3.1.8). Certains supportent que les acides gras libres transportent le DHA au cerveau (Rapoport 2007). Comme la concentration en DHA des acides gras libres est supérieure chez les personnes âgées, il n'y aurait pas de diminution du DHA disponible pour le cerveau avec le vieillissement. Il est donc possible que la capacité d'incorporer le DHA au cerveau diminue avec le vieillissement, ou encore que

les acides gras libres sont véritablement responsables d'apporter le DHA au cerveau (Brossard et coll. 1997).

Aussi, la composition en ARA des lipides totaux, des phospholipides et des triglycérides plasmatiques est supérieure chez les personnes âgées pendant la supplémentation. Pour les acides gras libres, il y a uniquement ces différences dans la concentration d'ARA. Rees et coll. (2006) ont également observé que le pourcentage d'ARA des phospholipides chez les participants âgés était supérieur à celui des participants jeunes. Comme l'ARA est un précurseur d'éicosanoïdes pro-inflammatoires, son plus fort pourcentage chez les personnes âgées pourrait contribuer à l'augmentation de l'inflammation observée avec le vieillissement (Kiecolt-Glaser et coll. 2007).

En résumé, les personnes âgées montrent une plus forte accumulation de DHA dans les lipides plasmatiques en réponse à la supplémentation par rapport aux personnes jeunes. Il est possible que ces différences résultent d'une diminution de la  $\beta$ -oxydation des acides gras avec le vieillissement (Toth et Tchernof 2000).

#### **4.1.4 Impact de la supplémentation et de l'âge sur les marqueurs des métabolismes glucidique et lipidique.**

Aucun des marqueurs mesurés (cholestérol, triglycérides, acides gras libres,  $\beta$ -hydroxybutyrate, acétone, glucose, insuline) n'a été affecté par la supplémentation de trois semaines en EPA et en DHA (Figure 3.1.5). Plusieurs études ont rapporté une diminution des triglycérides à la suite d'une supplémentation en EPA et en DHA (Balk et coll. 2006). Par contre, beaucoup

d'études utilisent des doses d'EPA et de DHA supérieures (0,8 à 4,9 g par jour) et/ou une supplémentation sur une longue période de temps (trois à 48 personnes) (Tableau 1.1). Malgré qu'il n'y ait pas d'impact sur les paramètres à jeun, il est possible que des changements soient observables en postprandial, par exemple après un repas hypertriglycéridémique ou encore par une hyperglycémie provoquée par voie orale. De plus, il est possible que la réponse diffère selon le sexe. En effet, le changement du métabolisme du glucose en postprandial avec l'âge est différent chez les hommes et chez les femmes (Basu et coll. 2006). Il est donc possible que les hommes et les femmes soient affectés différemment par la supplémentation, ce qu'il n'est pas possible de vérifier étant donné le manque de participants dans cette étude.

Ensuite, les effets sur le cholestérol, le glucose et l'insuline varient d'une étude à l'autre (Tableau 1.2). Il n'est par conséquent pas surprenant de ne pas voir d'effet de la supplémentation sur ces paramètres.

L'EPA et le DHA sont des activateurs du PPAR  $\alpha$  qui stimule la transcription de gènes qui codent pour des protéines qui facilitent la  $\beta$ -oxydation des acides gras et la céto-genèse (Desvergne et Wahli 2006). L'impact d'une supplémentation en huile de poisson sur la production de  $\beta$ -hydroxybutyrate et d'acétone n'a encore jamais été étudié ailleurs. Cependant, une étude réalisée chez six volontaires jeunes a montré une augmentation de la  $\beta$ -oxydation du gras à la suite d'une supplémentation en huile de poisson (6 g / jour) de deux à trois mois (Couet et coll. 1997).

L'augmentation de la  $\beta$ -oxydation supporte l'activation du PPAR  $\alpha$  par l'EPA et le DHA. Toutefois, la supplémentation à court terme en huile de poisson n'a pas permis d'augmenter la concentration de  $\beta$ -hydroxybutyrate et d'acétone. Il est possible qu'une supplémentation sur une plus longue période de temps et/ou avec davantage d'huile de poisson permette d'augmenter la cétonogénèse. Aussi, certaines études supportent que les éicosanoïdes et les acides gras oxydés sont de meilleurs activateurs du PPAR  $\alpha$  que l'EPA et le DHA (Davidson 2006). Un dosage de ces métabolites nous donnerait une meilleure indication de la possibilité de stimuler le PPAR  $\alpha$ .

Les concentrations de cholestérol, de triglycérides, d'acides gras libres et de  $\beta$ -hydroxybutyrate sont supérieures chez les participants âgés à travers l'étude. Au contraire, la concentration d'acétone est supérieure chez les participants jeunes. De plus grandes concentrations de  $\beta$ -hydroxybutyrate et d'acides gras libres ont aussi été observées chez les personnes âgées dans une autre étude (Aberg et coll. 2006). La plus grande production de corps cétoniques peut être causée par l'augmentation des substrats disponibles pour la  $\beta$ -oxydation. Par contre, le fait d'observer une diminution de la production d'acétone avec l'âge est contradictoire et n'a jamais été observé auparavant. Il est donc possible qu'il y ait une diminution de la conversion de l'acétoacétate en acétone avec le vieillissement ou que l'utilisation de l'acétone par les tissus soit augmentée avec l'âge.

#### **4.1.5 Conclusion**

L'étude SUPPLÉMENT a montré que les personnes âgées en bonne santé ont une concentration de DHA supérieure aux personnes jeunes lors d'une supplémentation journalière de courte durée en huile de poisson. Notre hypothèse initiale que la réponse plasmatique à une supplémentation en huile de poisson est diminuée chez les personnes âgées n'est donc pas supportée par nos résultats.

### **4.2 Étude TRACEUR**

L'étude TRACEUR a été complétée avec six participants jeunes et quatre participants âgés similaires pour leurs caractéristiques de base, sauf l'hémoglobine A1c et le cholestérol total et ce, malgré un écart d'âge de 51 ans entre les groupes (Tableau 3.1.4).

#### **4.2.1 Profil d'acides gras des lipides totaux pendant l'étude**

Il y a un pourcentage d'acides gras saturés supérieur chez les participants jeunes par rapport aux participants âgés (Tableau 3.2.2). Tout comme pour l'étude précédente, des pourcentages d'ARA et d'EPA supérieurs chez les participants âgés ont été trouvés. Encore une fois, le pourcentage de DHA dans les lipides totaux ne diffère pas entre les groupes. Par conséquent, la question demeure par rapport aux différences alimentaires entre les groupes. Des questionnaires alimentaires pourraient être réalisés auprès de ces participants, de même qu'une séparation des différentes classes de lipides afin de mieux expliquer les différences observées.



Ensuite, le pourcentage et la concentration de DHA dans les lipides totaux plasmatiques ne diffèrent pas entre les groupes et n'ont pas changé pendant toute la durée de l'étude (Figures 3.2.1 et 3.2.2). Ces résultats suggèrent que les participants ont conservé une diète similaire pendant la durée de l'étude.

#### **4.2.2 Incorporation du <sup>13</sup>C-DHA dans les lipides totaux plasmatiques**

Il est possible d'observer une incorporation maximale du <sup>13</sup>C-DHA quatre heures après l'ingestion du traceur chez les participants âgés (0,7 %/ml) et 24 heures après l'ingestion du traceur chez les participants jeunes (0,4 %/ml) (Figure 3.2.3). Une étude précédente a démontré une incorporation maximale (0,6 %/ml) du <sup>13</sup>C-DHA dans les triglycérides plasmatiques deux heures après l'ingestion de <sup>13</sup>C-DHA sous forme de triglycérides (Brossard et coll. 1997). Ces résultats sont difficiles à comparer avec ceux de l'étude TRACEUR car Brossard et coll. (1997) ne présentent pas l'incorporation dans les lipides totaux. Une séparation des classes de lipides permettrait de mieux comparer nos résultats.

L'incorporation avait tendance ( $p = 0,055$ ) à être supérieure chez les participants âgés par rapport aux jeunes quatre heures après l'ingestion du traceur. L'observation d'une plus grande incorporation est en accord avec les résultats obtenus avec la supplémentation. En effet, le DHA augmente davantage chez les personnes âgées en réponse à une supplémentation à court terme en huile de poisson. Il est possible que la plus forte incorporation du DHA soit associée à une moins importante  $\beta$ -oxydation chez les personnes âgées, causée par une moins importante masse maigre (Toth et Tcherno

2000). Cependant, davantage de participants seront nécessaires pour confirmer cette tendance. Ces résultats nous permettent de calculer qu'une taille d'échantillons de 10 participants par groupe serait nécessaire pour atteindre une puissance statistique de 0,80.

#### **4.2.3 $\beta$ -oxydation du $^{13}\text{C}$ -DHA**

L'oxydation cumulative du  $^{13}\text{C}$ -DHA est de  $5 \pm 3$  % chez les participants jeunes et de  $\sim 8$  % chez les participants âgés 24 heures après l'ingestion du traceur (Figure 3.2.4). L'oxydation cumulative du  $^{13}\text{C}$ -DHA après 24 heures est inférieure à celle d'autres acides gras (OLE : 29 %, LA : 21 %, ALA : 31 %) (McCloy 2004). Il est impossible de comparer ces résultats avec ceux d'une autre étude parce que la  $\beta$ -oxydation du DHA chez l'humain n'a pas été étudiée ailleurs. Le manque de données chez deux participants âgés et le faible nombre de prélèvements rend impossible la comparaison statistique de l'oxydation cumulative entre les groupes. Cependant, le pourcentage de la dose de  $^{13}\text{C}$ -DHA récupérée dans le  $^{13}\text{CO}_2$  de l'haleine est supérieur chez les participants âgés quatre heures après l'ingestion, ce qui suggère l'existence d'une différence dans la  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA avec le vieillissement. Il faudrait cependant compléter l'étude avec davantage de volontaires pour confirmer cette observation. Il a été observé dans l'étude précédente (SUPPLÉMENT) que la concentration du DHA dans les acides gras libres était supérieure chez les personnes âgées. Puisque le DHA des acides gras libres est celui qui est disponible pour la  $\beta$ -oxydation, il se peut que la plus forte  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA chez les participants âgés soit causée par une

augmentation de la quantité de substrat disponible. Il est possible d'observer une plus forte incorporation du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques. Il faudrait cependant séparer les classes de lipides pour confirmer que le  $^{13}\text{C}$ -DHA est plus élevé dans les acides gras libres des participants de l'étude TRACEUR.

#### **4.2.4 Conclusion**

L'étude TRACEUR a montré qu'après quatre heures les personnes âgées en bonne santé avaient tendance à avoir une incorporation plasmatique et une  $\beta$ -oxydation du DHA légèrement supérieures à des personnes jeunes. Par conséquent, nos résultats ne supportent pas notre hypothèse originale que l'incorporation du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides plasmatiques serait inférieure et que sa  $\beta$ -oxydation seraient supérieures chez des participants âgés par rapport à des jeunes. Ces résultats ne sont cependant que préliminaires et davantage de sujets seront nécessaires pour confirmer cette conclusion.

### **4.3 Conclusion générale**

L'âge est associé à une faible augmentation de l'incorporation du DHA dans les lipides plasmatiques qui se reflète dans la plus grande augmentation du DHA lors d'une supplémentation de courte durée chez des personnes âgées. À cause de cette plus grande incorporation, davantage de DHA est disponible pour la  $\beta$ -oxydation, ce qui explique la plus grande quantité de DHA  $\beta$ -oxydé chez les personnes âgées. La  $\beta$ -oxydation du DHA est faible,

ce qui indique qu'il est bien conservé, comme le montre les résultats obtenus lors de la supplémentation.

#### **4.4 Perspectives**

Les résultats obtenus lors des études SUPPLÉMENT et TRACEUR encouragent à évaluer l'incorporation et la  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA chez des personnes jeunes et âgées avec un plus grand nombre de participants et des prélèvements plus fréquents afin de confirmer les tendances observées lors de l'étude TRACEUR. Ensuite, évaluer la conversion de l'ALA en acides gras de plus longue chaîne chez des participants jeunes et âgés pour déterminer si la synthèse de DHA pourrait expliquer certaines des différences observées entre les deux groupes d'âge. Finalement, compte tenue de l'association négative entre la consommation de DHA et le déclin cognitif ainsi que les effets bénéfiques de la supplémentation en DHA sur les capacités cognitives, il pourrait être intéressant d'évaluer l'incorporation et la  $\beta$ -oxydation du  $^{13}\text{C}$ -DHA chez des personnes atteintes de déclin cognitif léger.

## 5 REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier le programme-réseau de Formation interdisciplinaire en recherche Santé et Vieillesse, la Faculté de médecine et de sciences de la santé et les Instituts de recherche en santé du Canada pour le financement de ce projet. J'aimerais également remercier les personnes suivantes pour leur support tout au long de ma maîtrise :

- Le Docteur Stephen Cunnane, pour sa patience et son encadrement ;
- Mélanie Fortier, pour ses conseils judicieux, sa bonne humeur et son apport technique ;
- Mary Ann Ryan, pour son support technique ;
- Julie Desgagné et Martine Fisch, pour leur patience et leur savoir-faire avec les participants ;
- Mélanie, Fabien, Jennifer et Erika, pour leur aide technique et leur support moral.

## 6 LISTE DES RÉFÉRENCES

1. Aberg W, Thorne A, Olivecrona T, Nordenstrom J (2006) Fat oxidation and plasma removal capacity of an intravenous fat emulsion in elderly and young men. *Nutrition* 22:738-743.
2. Appel LJ, Miller ER, 3rd, Seidler AJ, Whelton PK (1993) Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 153:1429-1438.
3. Arterburn LM, Hall EB, Oken H (2006) Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 83:1467S-1476S.
4. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J (2006) Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review. *Atherosclerosis* 189:19-30.
5. Basu R, Dalla Man C, Campioni M, Basu A, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA (2006) Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: Differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction. *Diabetes* 55:2001-2014.
6. Bolton-Smith C, Woodward M, Tavendale R (1997) Evidence for age-related differences in the fatty acid composition of human adipose tissue, independent of diet. *Eur J Clin Nutr* 51:619-624.

7. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV (1993) The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 328:238-244.
8. Bourre JM (2004) *La vérité sur les oméga-3*. Paris:.
9. Breslow JL (2006) N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 83:1477S-1482S.
10. Brossard N, Croset M, Normand S, Pousin J, Lecerf J, Laville M, Tayot JL, Lagarde M (1997) Human plasma albumin transports [<sup>13</sup>C]docosahexaenoic acid in two lipid forms to blood cells. *J Lipid Res* 38:1571-1582.
11. Buckley R, Shewring B, Turner R, Yaqoob P, Minihane AM (2004) Circulating triacylglycerol and apoE levels in response to EPA and docosahexaenoic acid supplementation in adult human subjects. *Br J Nutr* 92:477-483.
12. Burdge GC, Finnegan YE, Minihane AM, Williams CM, Wootton SA (2003) Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of [<sup>13</sup>C]alpha-linolenic acid to longer-chain fatty acids and partitioning towards beta-oxidation in older men. *Br J Nutr* 90:311-321.
13. Calder PC (2007) Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 77:327-335.

14. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23:1296-1310.
15. Conquer JA, Holub BJ (1998) Effect of supplementation with different doses of DHA on the levels of circulating DHA as non-esterified fatty acid in subjects of asian indian background. *J Lipid Res* 39:286-292.
16. Couet C, Delarue J, Ritz P, Antoine JM, Lamisse F (1997) Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21:637-643.
17. Cunnane SC, Ryan MA, Nadeau CR, Bazinet RP, Musa-Veloso K, McCloy U (2003) Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids* 38:477-484.
18. Davidson MH (2006) Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 98:27i-33i.
19. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D (2004) N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: A nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev* 44:289-299.
20. Desvergne B, Wahli W (2006) Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism. *Endocr Rev.* 20(5): 649-688.
21. Eritsland J, Seljeflot I, Abdelnoor M, Arnesen H, Torjesen PA (1994) Long-term effects of n-3 fatty acids on serum lipids and glycaemic control. *Scand J Clin Lab Invest* 54:273-280.



22. Ferdinandusse S, Denis S, Mooijer PA, Zhang Z, Reddy JK, Spector AA, Wanders RJ (2001) Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 42:1987-1995.
23. Finnegan YE, Howarth D, Minihane AM, Kew S, Miller GJ, Calder PC, Williams CM (2003) Plant and marine derived (n-3) polyunsaturated fatty acids do not affect blood coagulation and fibrinolytic factors in moderately hyperlipidemic humans. *J Nutr* 133:2210-2213.
24. Florent-Bécharde S, Malaplate-Armand C, Koziel V, Kriem B, Olivier JL, Pillot T, Oster T (2007) Towards a nutritional approach for prevention of Alzheimer's disease: Biochemical and cellular aspects. *J Neurol Sci* 262(1-2):27-36.
25. FOLCH J, LEES M, SLOANE STANLEY GH (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 226:497-509.
26. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Bugarini R, Fiaschi AI, Cerretani D, Montorfano G, Rizzo AM, Berra B (2005) Blood profiles, body fat and mood state in healthy subjects on different diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Invest* 35:499-507.
27. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Tremblay S, Blachere JC, Begin ME, Brenna JT, Windust A, Cunnane SC (2006) Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75:213-220.

28. Freemantle E., Vandal M., Mercier J.T., Plourde M., Désgagné J., Fortier M., Poirier J., and Cunnane S.C, (2008) Metabolic response to a ketogenic breakfast in the healthy elderly. *Journal of Nutrition Health and Aging*. Accepté.
29. Gillette Guyonnet S et coll. (2007) IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging* 11:132-152.
30. Goldberg RJ, Katz J (2007) A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 129:210-223.
31. Goyens PL, Mensink RP (2006) Effects of alpha-linolenic acid versus those of EPA/DHA on cardiovascular risk markers in healthy elderly subjects. *Eur J Clin Nutr* 60:978-984.
32. Guan Z, Wang Y, Cairns NJ, Lantos PL, Dallner G, Sindelar PJ (1999) Decrease and structural modifications of phosphatidylethanolamine plasmalogen in the brain with alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:740-747.
33. Hansen JB, Grimsgaard S, Nilsen H, Nordoy A, Bonna KH (1998) Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on fatty acid absorption, incorporation into serum phospholipids and postprandial triglyceridemia. *Lipids* 33:131-138.
34. Harris WS, Von Schacky C (2004) The omega-3 index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 39:212-220.

35. Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE (2006) Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: Estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 83:1483S-1493S.
36. Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, Sugden MC (2003) Diabetogenic impact of long-chain omega-3 fatty acids on pancreatic beta-cell function and the regulation of endogenous glucose production. *Endocrinology* 144:3958-3968.
37. Issa SN, Sharma L (2006) Epidemiology of osteoarthritis: An update. *Curr Rheumatol Rep* 8:7-15.
38. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM (1997) Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the rotterdam study. *Ann Neurol* 42:776-782.
39. Kew S, Banerjee T, Minihane AM, Finnegan YE, Williams CM, Calder PC (2003) Relation between the fatty acid composition of peripheral blood mononuclear cells and measures of immune cell function in healthy, free-living subjects aged 25-72 y. *Am J Clin Nutr* 77:1278-1286.
40. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Porter K, Beversdorf DQ, Lemeshow S, Glaser R (2007) Depressive symptoms, omega-6:Omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. *Psychosom Med* 69:217-224.
41. Mackness MI, Bhatnagar D, Durrington PN, Prais H, Haynes B, Morgan J, Borthwick L (1994) Effects of a new fish oil concentrate on plasma lipids and lipoproteins in patients with hypertriglyceridaemia. *Eur J Clin Nutr* 48:859-865.

42. McCloy U, Ryan MA, Pencharz PB, Ross RJ, Cunnane SC (2004) A comparison of the metabolism of eighteen-carbon <sup>13</sup>C-unsaturated fatty acids in healthy women. *J Lipid Res* 45:474-485.
43. Meydani M, Natiello F, Goldin B, Free N, Woods M, Schaefer E, Blumberg JB, Gorbach SL (1991) Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women. *J Nutr* 121:484-491.
44. Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello CA, Gorbach SL (1991) Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: Comparison between young and older women. *J Nutr* 121:547-555.
45. Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, Dinarello CA, Gorbach SL (1991) Effect of oral n-3 fatty acid supplementation on the immune response of young and older women. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 21A:245-248.
46. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, Beilin LJ (2000) Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 71:1085-1094.
47. Morris MC, Sacks F, Rosner B (1993) Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 88:523-533.

48. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J (2003) Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident alzheimer disease. *Arch Neurol* 60:940-946.
49. Mu H, Hoy CE (2004) The digestion of dietary triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 43:105-133.
50. Nettleton JA, Katz R (2005) N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: A review. *J Am Diet Assoc* 105:428-440.
51. Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P (2003) A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in montreal, canada. *Breast* 12:128-135.
52. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P (2006) Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 32:403-414.
53. Plourde M, Cunnane SC (2007) Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: Implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:619-634.
54. Plourde M, Fortier M, Vandal M, Tremblay-Mercier J, Freemantle E, Begin M, Pifferi F, Cunnane SC (2007) Unresolved issues in the link between docosahexaenoic acid and alzheimer's disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 77:301-308.
55. Putadechakum S, Tanphaichitr V, Leelahagul P, Pakpeankitvatana V, Surapisitchart T, Komindr S (2005) Long-term treatment of N-3 PUFAS on plasma lipoprotein levels and fatty acid composition of total serum and

- erythrocyte lipids in hypertriglyceridemic patients. *J Med Assoc Thai* 88:181-186.
56. Rapoport SI. (2007) Brain metabolism of nutritionally essential polyunsaturated fatty acids depends on both diet and the liver. In *Prostaglandins other Lipid Mediat.*
57. Rees D, Miles EA, Banerjee T, Wells SJ, Roynette CE, Wahle KW, Calder PC (2006) Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: A comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr* 83:331-342.
58. Rivellese AA, Maffettone A, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Berglund L, Louheranta A, Meyer BJ, Riccardi G (2003) Effects of dietary saturated, monounsaturated and n-3 fatty acids on fasting lipoproteins, LDL size and post-prandial lipid metabolism in healthy subjects. *Atherosclerosis* 167:149-158.
59. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lubrano E (2005) Complementary medicine in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 57:226-231.
60. Schneider MP, Locca JF, Bugnon O, Conzelmann M (2006) Drug compliance in the elderly: Determinants and support. *Rev Med Suisse* 2:664-6, 669-70.
61. Schwellenbach LJ, Olson KL, McConnell KJ, Stolcpart RS, Nash JD, Merenich JA, Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service Study Group (2006) The triglyceride-lowering effects of a modest dose of docosahexaenoic acid alone versus in combination with low dose eicosapentaenoic acid in

- patients with coronary artery disease and elevated triglycerides. *J Am Coll Nutr* 25:480-485.
62. Silva JM, Souza I, Silva R, Tavares P, Teixeira F, Silva PS (1996) The triglyceride lowering effect of fish oils is affected by fish consumption. *Int J Cardiol* 57:75-80.
63. Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G (1991) Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in alzheimer's disease. *Lipids* 26:421-425.
64. Toth MJ, Tchernof A (2000) Lipid metabolism in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 54 Suppl 3:S121-5.
65. Trebble TM, Wootton SA, Miles EA, Mullee M, Arden NK, Ballinger AB, Stroud MA, Burdge GC, Calder PC (2003) Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: Response to antioxidant cosupplementation. *Am J Clin Nutr* 78:376-382.
66. Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K, Manfreda J, Strain LA (2006) Estimating the incidence of dementia: The impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* 16:477-484.
67. Vermunt SH, Mensink RP, Simonis AM, Hornstra G (1999) Effects of age and dietary n-3 fatty acids on the metabolism of [13C]-alpha-linolenic acid. *Lipids* 34 Suppl:S127.
68. Voet, D. Voet J.G. (2002) *Biochimie*, 2e édition. Paris:.
69. Waki, H. Watanabe, K. Ishii, H. Tanaka, Y. Shumiya, S. Ando S. (2004) Whole-body beta-oxidation of docosahexaenoic acid is decreased under

n-3 polyunsaturated fatty acid insufficiency as assessed by a  $^{13}\text{CO}_2$  breath test using [U- $^{13}\text{C}$ ]fatty acids. *J Oleo Sci* 53:135-135-142.



## 7 ANNEXES

## 7.1 Annexe A : Mises au point méthodologiques

### 7.1.1 Étude SUPPLÉMENT

Pour choisir le supplément d'AGPI  $\omega$ 3 le plus approprié pour l'étude, les acides gras de treize sortes de capsules d'huile de poisson différentes ont été analysés (Tableau 5.1). Les capsules d'huile de poisson O3mega+ Think (#13, Tableau 5.2) ont été choisies sur la base de leur plus fort pourcentage de DHA, de leur ratio DHA/EPA et de leur faible pourcentage de composés non identifiés.

La durée de la supplémentation a été déterminée lors d'un essai réalisé avec deux participants durant lequel ils ont ingéré des gélules d'AGPI  $\omega$ 3 (710 mg de DHA) pendant 19 jours (Figure 5.1).

Pour déterminer la quantité de  $^{13}\text{C}$ -glucose appropriée à déposer sur les capsules d'huile de poisson, deux participants ont ingéré 15 mg de  $^{13}\text{C}$ -glucose dilué dans l'eau distillée et ont fourni un échantillon d'haleine quatre heures plus tard. Le pourcentage d'atomes en excès obtenu était de 0,008 % et de 0,005 % pour les participants A et B respectivement (Figure 5.2). L'excès étant considéré comme insuffisant chez le sujet B, la dose de  $^{13}\text{C}$ -glucose a donc été fixée à 20 mg.

Tableau 7.1.1 : Liste des capsules d'huile de poisson analysées pour la sélection du supplément

Code	Compagnie	Nom de commerce
1	Laboratoires COLBA Inc.	La racine de vie, oméga-3
2	Laboratoire Suisse Inc.	Laboratoire Suisse Inc.
3	Wampole	Natural Source
4	Pharmaceutics Inc.	Option +
5	Les laboratoires Jamieson	Oméga-3
6	Nu-life Nutrition Ltd/Ltée	Omega pur
7	Natural Factors	Rx Omega-3 Factors
8	Inno-Vite	Fish oil trio
9	Vitaminol Inc.	JMB le naturiste
10	Santé Naturelle (A.G.) Ltée	Adrien Gagnon Sélect
11	Ocean Nutrition Canada Ltd	Quest Vitamins
12	Genuine Health	O3mega+ extra strength
13	Genuine Health	O3mega+ think

Tableau 7.1.2 : Composition des capsules d'huile de poisson (% acides gras totaux) d'origine différente évaluées lors de la sélection du supplément

Acides gras	Capsules												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13*
Acide palmitique	1,0	0,5	1,1	2,2	0,4	0,7	1,4	2,1	16,0	1,1	0,9	0,9	1,1
Acide stéarique	2,6	0,2	0,3	3,9	1,7	3,8	2,7	3,8	2,6	3,3	2,7	2,6	1,0
Somme SAT	5,0	0,9	1,6	6,1	3,5	4,8	5,1	6,2	25,6	4,8	4,6	4,7	2,8
Acide oléique	4,7	6,5	9,9	9,0	2,9	5,8	4,7	9,4	8,1	5,9	3,7	4,6	1,6
Somme MONO	9,3	10,9	16,5	14,5	6,2	9,6	9,4	16,3	19,7	10,7	8,0	9,1	4,4
LA	0,8	0,7	1,7	1,2	0,6	0,8	0,6	1,1	1,9	1,1	0,7	0,7	0,3
ARA	2,4	2,2	2,0	1,6	2,3	2,6	2,4	1,7	1,0	1,8	2,2	2,4	1,0
Somme AGPI ω6	4,0	3,1	3,9	2,8	3,6	5,4	3,7	3,3	3,0	3,7	4,1	4,3	2,1
ALA	0,5	0,5	1,1	0,8	0,3	0,4	0,5	0,6	0,8	0,6	0,4	0,5	0,2
EPA	44,8	41,2	32,8	34,3	47,5	34,0	45,3	33,8	19,4	38,4	43,2	45,0	22,3
DPA	2,4	5,3	3,0	4,5	2,9	2,1	2,2	3,8	2,1	5,6	5,9	2,4	4,3
DHA	26,7	28,3	29,4	27,5	29,7	38,0	27,6	24,8	15,7	26,9	24,0	26,7	57,3
Somme AGPI ω3	75,5	77,4	70,1	70,0	81,3	75,5	76,7	65,8	41,2	72,9	74,3	75,5	84,6
Ratio DHA/EPA	0,6	0,7	0,9	0,8	0,6	1,1	0,6	0,7	0,8	0,7	0,6	0,6	2,6
Somme d'acides gras non-identifiés	6,2	7,7	7,9	6,5	5,4	4,7	5,1	8,4	10,6	8,0	9,0	6,3	6,1

\*Genuine Health O3mega Think

Moyenne, n = 2

SAT : Acides gras saturés

MONO : Acides gras monoinsaturés

LA : Acide linoléique

ARA : Acide arachidonique

AGPI : Acides gras polyinsaturés

ALA : Acide alpha linoléinique

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DPA : Acide docosapentaénoïque

DHA : Acide docosahexaénoïque

Figure 7.1.1 : Proportion du DHA (%) dans les lipides totaux plasmatiques de deux sujets pour déterminer la durée de la supplémentation

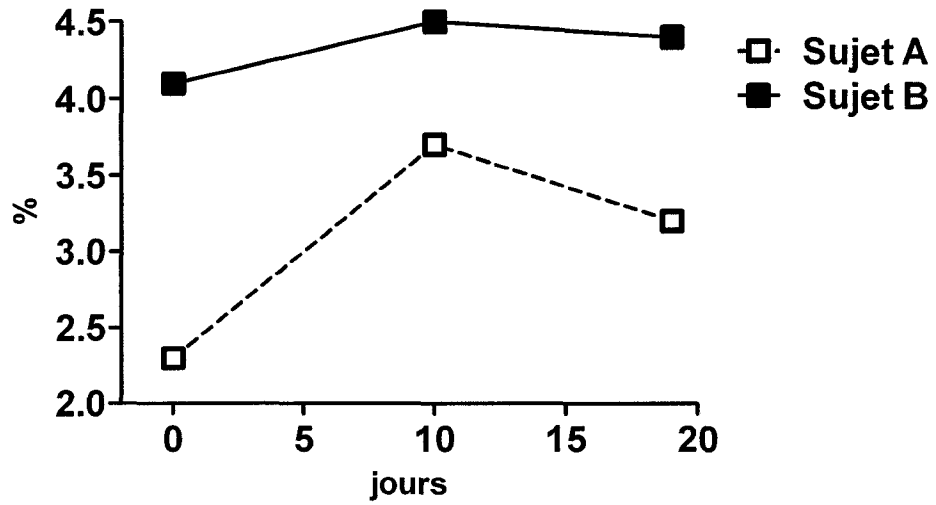
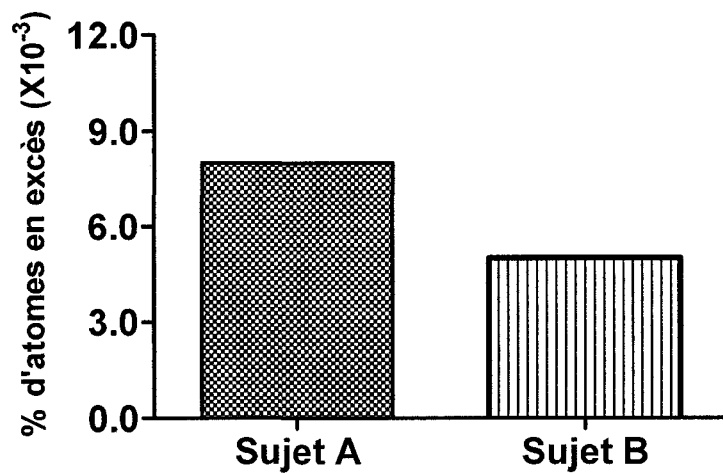


Figure 7.1.2 : Excès de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine quatre heures après l'ingestion de 15 mg de  $^{13}\text{C}$ -glucose lors d'un excès pour trouver la dose appropriée de traceur à fournir aux sujets



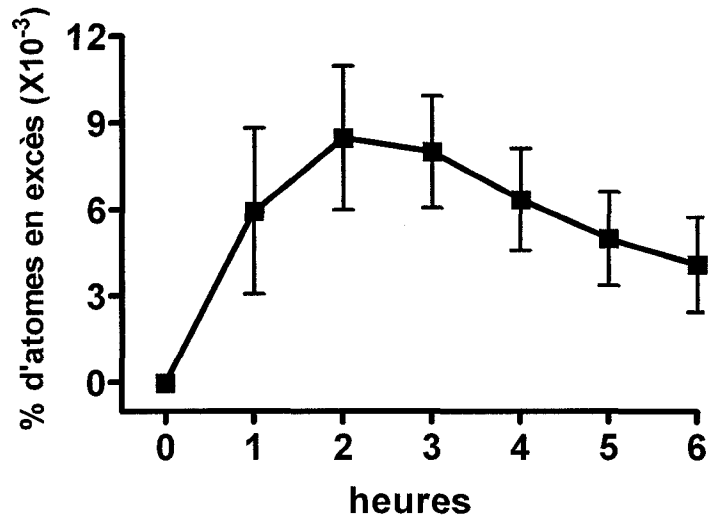
Pour déterminer le moment où l'échantillon d'haleine contient un maximum d'excès de  $^{13}\text{C}$ , quatre participants ont ingéré 15 mg de  $^{13}\text{C}$ -glucose et fourni des échantillons d'haleine à chaque heure pendant six heures. L'excès de  $^{13}\text{C}$  maximal a été observé deux heures ( $0,008 \pm 0,002 \%$ ) après la prise du traceur (Figure 5.3). Ensuite, deux participants ont ingéré 21 mg de  $^{13}\text{C}$ -glucose sur des capsules pendant 14 jours. Les participants ont fourni un échantillon d'haleine deux heures après l'ingestion des capsules. L'excès de  $^{13}\text{C}$  moyen était de  $0,0054 \pm 0,0025 \%$  (Figure 5.4)

### 7.1.2 Étude TRACEUR

Pour évaluer la période de suivi et la fréquence des prélèvements nécessaires pour suivre la  $\beta$ -oxydation et l'incorporation dans les lipides plasmatiques du  $^{13}\text{C}$ -DHA, deux sujets ont ingéré 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA et fourni des échantillons de sang sur une semaine. Le pourcentage de la dose récupérée du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans l'haleine sous forme de  $^{13}\text{CO}_2$  était en moyenne  $> 0,1 \%$ /h chez le sujet A. Chez le sujet B, elle variait pendant la durée de l'essai. 72 heures après l'ingestion elle a atteint un maximum de  $0,4 \%$  de la dose administrée/h. (Figure 5.5). La concentration de  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques a augmenté chez le sujet A jusqu'à  $0,21 \text{ nmol/ml}$  après 72 heures et jusqu'à  $0,19 \text{ nmol/ml}$  après 168 heures chez le sujet B (Figure 5.6). La concentration de  $^{13}\text{C}$ -DHA n'a pas atteint de plateau pendant la durée de l'essai. Un deuxième essai avec un suivi sur une plus longue période s'est donc avéré nécessaire.

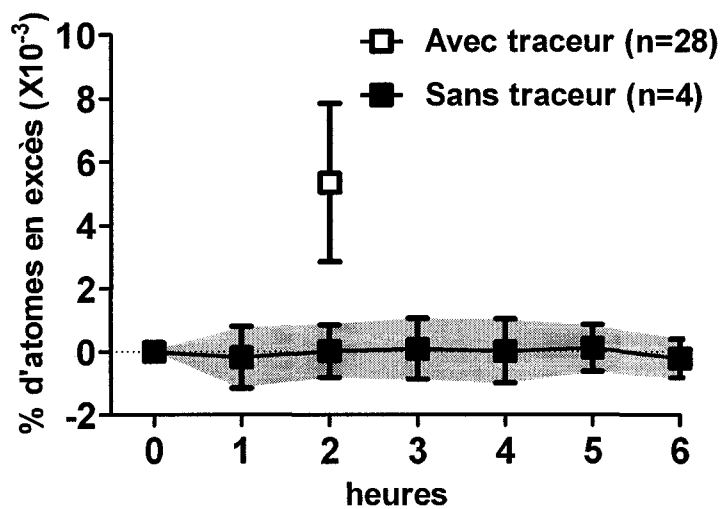


Figure 7.1.2.1 : Excès de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine après l'ingestion de 15 mg de  $^{13}\text{C}$ -glucose lors d'un essai pour déterminer le moment du prélèvement d'haleine



Moyenne  $\pm$  écart-type, n = 4

Figure 7.1.2.2 : Excès de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine avec et sans ingestion de  $^{13}\text{C}$ -glucose



Moyenne  $\pm$  écart-type

Figure 7.1.2.3 : Pourcentage de la dose de  $^{13}\text{C}$ -DHA récupérée dans l'haleine (% de la dose/h) à la suite de l'ingestion de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA

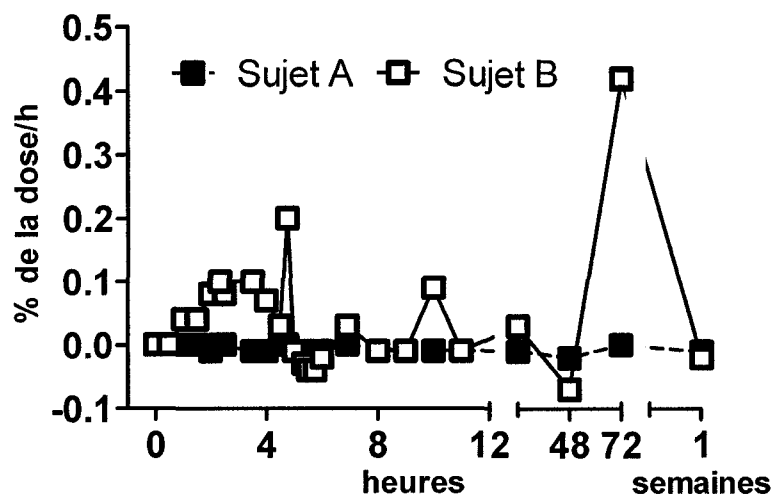
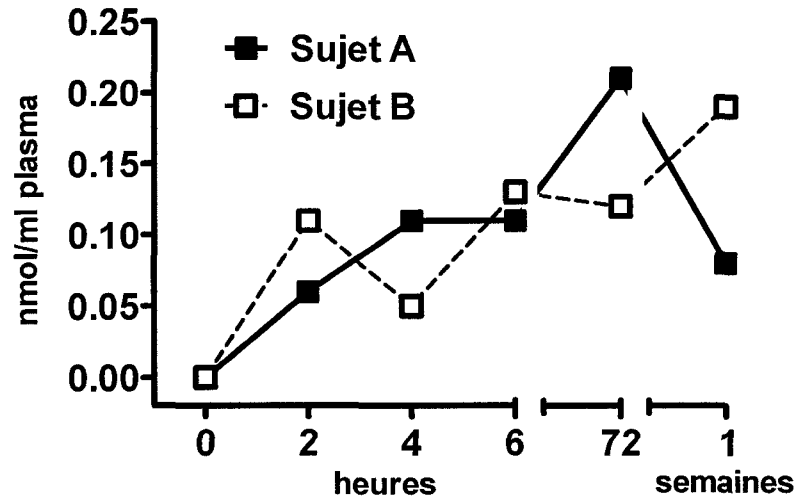
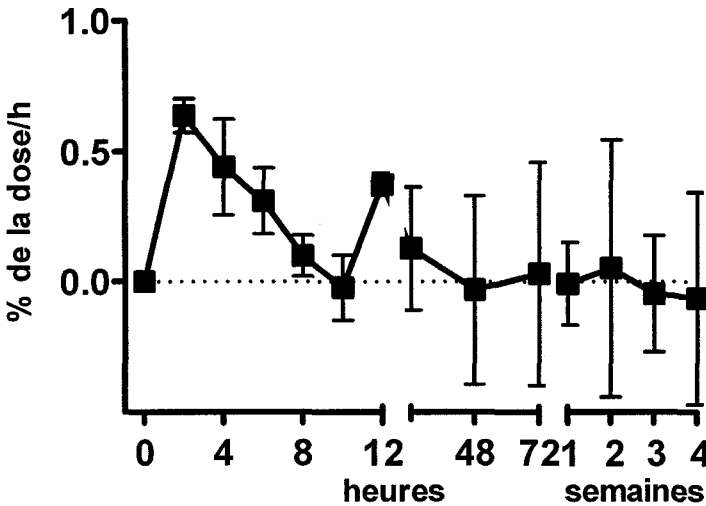


Figure 7.1.2.4 : Incorporation du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques à la suite de l'ingestion de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA



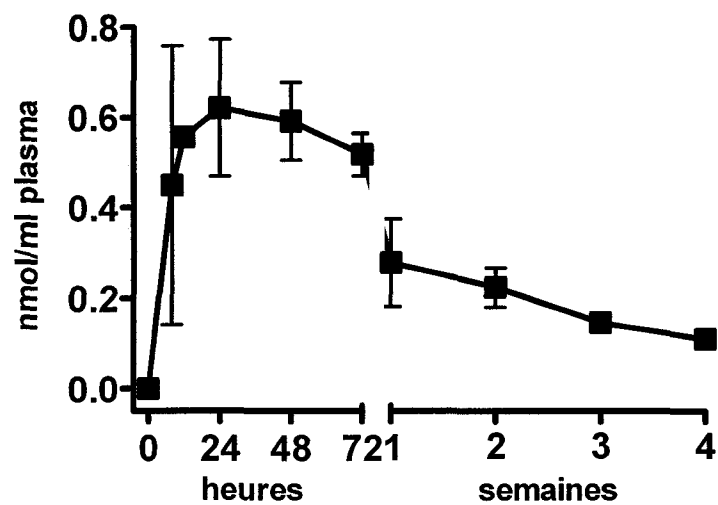
Ensuite, un deuxième essai avec la même dose de  $^{13}\text{C}$ -DHA et les mêmes prises de sang sur un mois, mais avec quatre volontaires, a donc été réalisé. Le maximum de pourcentage de dose récupérée ( $0,64 \pm 0,06 \text{ \%}/\text{h}$ ) a été obtenu deux heures après l'ingestion du traceur. Ensuite, le pourcentage de dose récupérée/h dans l'haleine a diminué pour devenir presque nul après 48 heures (Figure 5.7). La concentration du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques a atteint un maximum moyen de  $0,62 \pm 0,16 \text{ nmol}/\text{ml}$ , 24 heures après l'ingestion. La concentration a ensuite diminué jusqu'à la dernière semaine de l'essai (Figure 5.8). La durée a donc été conservée pour l'étude. Cependant, compte tenu des inconvénients causés par les nombreux prélèvements sanguins, la fréquence de ceux-ci a été réduite.

Figure 7.1.2.5 : Pourcentage de la dose de  $^{13}\text{C}$ -DHA récupérée dans l'haleine (% de la dose/h) à la suite de l'ingestion de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA



Moyenne  $\pm$  écart-type, n = 3

Figure 7.1.2.6 : Incorporation du  $^{13}\text{C}$ -DHA dans les lipides totaux plasmatiques à la suite de l'ingestion de 50 mg de  $^{13}\text{C}$ -DHA



Moyenne  $\pm$  écart-type, n = 4

## 7.2 Annexe B : Résultats supplémentaires

Tableau 7.2.1 : Excès de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine des participants jeunes de l'étude lors de la 3<sup>e</sup> semaine de supplémentation

Sujet	% d'atomes en excès ( $\times 10^{-3}$ )						
	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
1	8,2	5,8	6,4	10,3	5,6	12,4	vide
2	13,7	7,1	11,5	10,3	10,5	10,2	10,6
3	0,9	4,9	8,3	9,2	8,1	8,8	7,5
4	15,0	7,9	6,2	11,8	9,8	17,0	vide
5	5,1	3,3	3,4	3,7	3,4	4,5	3,9
6	vide	6,9	6,9	4,7	7,8	6,3	1,0
7	3,5	9,2	10,3	7,4	7,7	9,6	vide
8	4,8	vide	5,6	8,3	5,8	4,8	7,4
9	0,3	0,4	3,4	1,2	vide	vide	vide
10	vide	4,8	4,1	3,0	2,0	4,7	3,9
11	7,8	7,8	5,8	6,4	8,2	6,4	7,7

Vide : le participant n'a pas fourni d'échantillon d'haleine



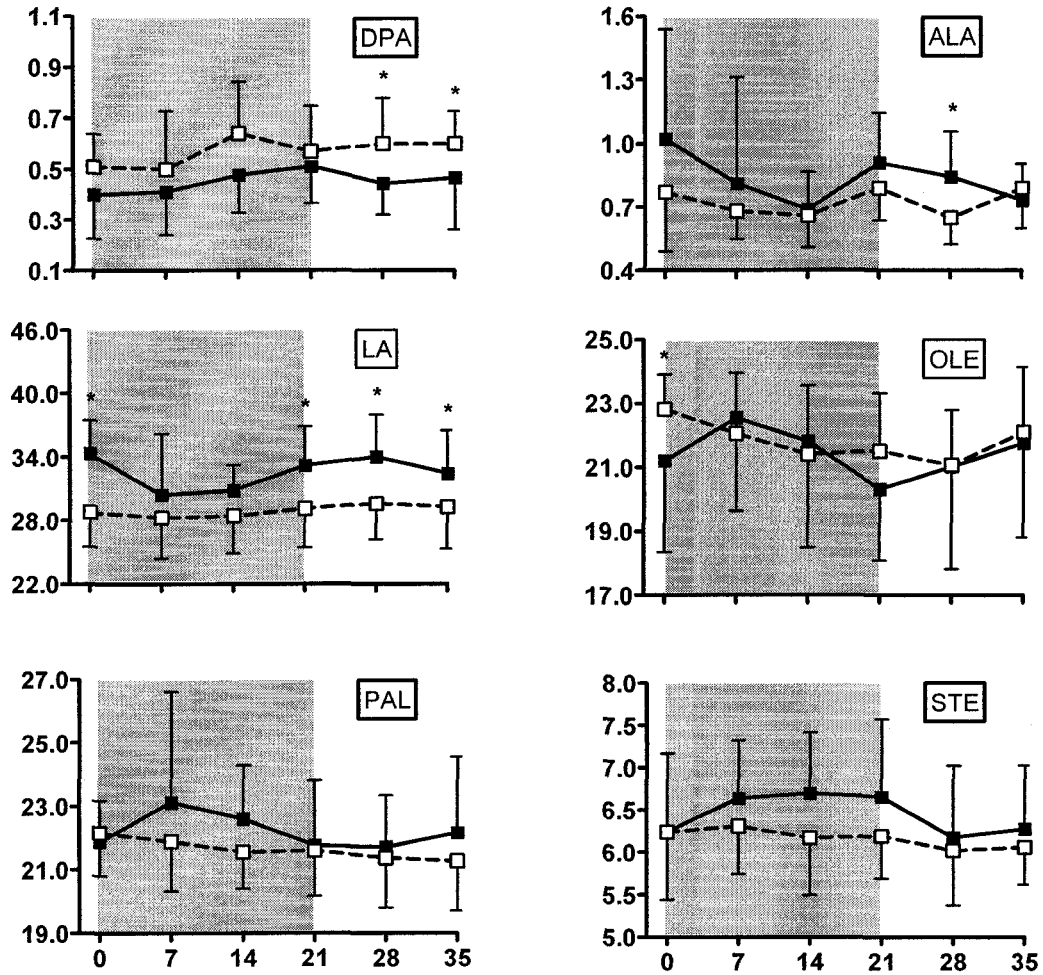
Tableau 7.2.2 : Excès de  $^{13}\text{C}$  dans l'haleine des participants âgés de l'étude lors de la 3<sup>e</sup> semaine de supplémentation

Sujet	% d'atomes en excès ( $\times 10^{-3}$ )						
	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
1	6,7	2,9	6,5	5,8	4,6	6,8	5,4
2	5,5	6,6	6,3	5,3	5,2	6,2	6,9
3	5,5	3,1	3,1	6,9	3,9	5,5	5,8
4	3,2	4,1	4,3	3,8	3,7	3,4	1,1
5	4,1	5,2	4,5	4,1	2,9	5,6	4,9
6	3,3	4,4	3,5	4,3	4,8	3,5	1,4
7	5,7	4,1	5,4	4,8	3,7	5,7	3,9
8	9,8	8,6	8,3	5,8	8,1	3,2	7,3
9	3,8	4,8	3,9	3,5	4,3	3,1	6,3
10	4,4	6,2	6,3	6,5	4,7	5,9	7,3

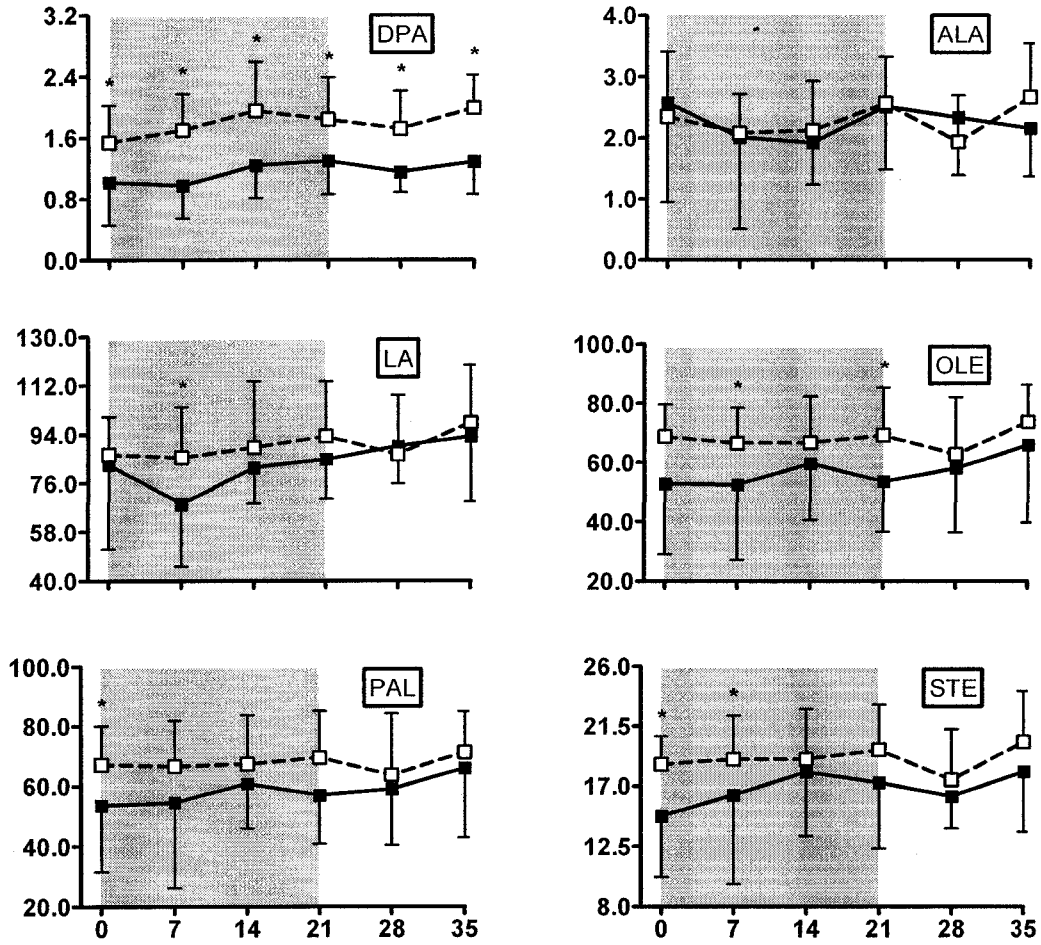
Vide : le participant n'a pas fourni d'échantillon d'haleine

Figure 7.2.1 : Composition en acides gras des lipides totaux plasmatiques

A. Proportion des acides gras (%)



B. Concentration des acides gras (mg/dl)



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3,

DPA : Acide docosapentaénoïque

ALA : Acide alpha-linolénique

LA : Acide linoléique

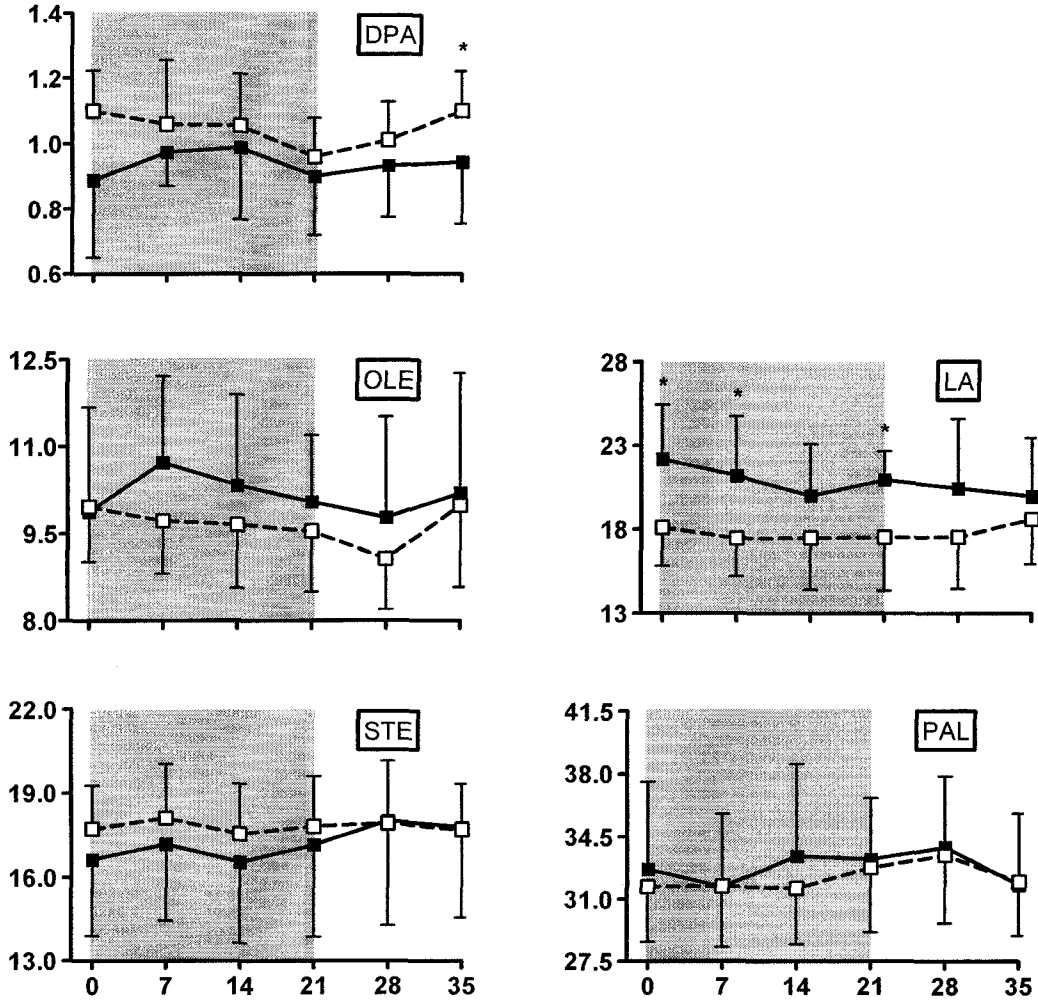
OLE : Acides oléique

STE : Acide stéarique

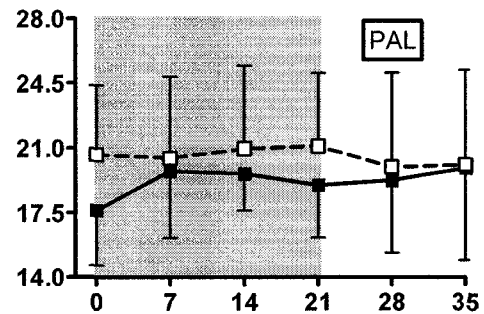
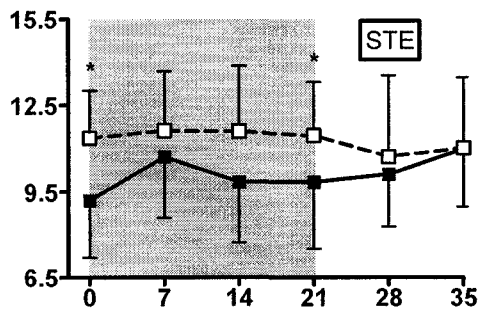
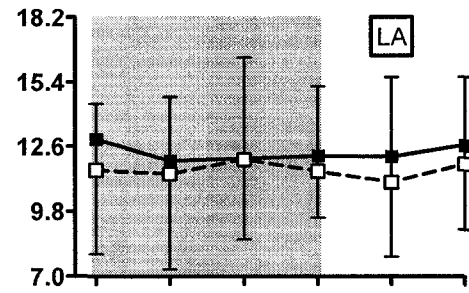
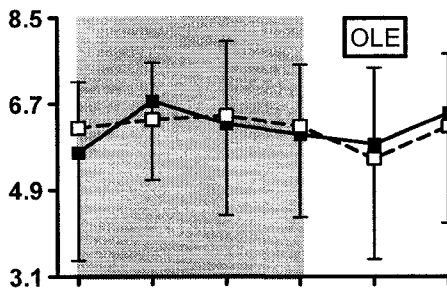
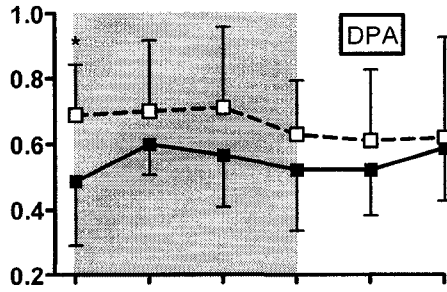
PAL : Acide palmitique

Figure 7.2.2 : Composition en acides gras des phospholipides plasmatiques.

A. Proportion des acides gras (%)



B. Concentration des acides gras (mg/dl)



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3,

DPA : Acide docosapentaénoïque

LA : Acide linoléique

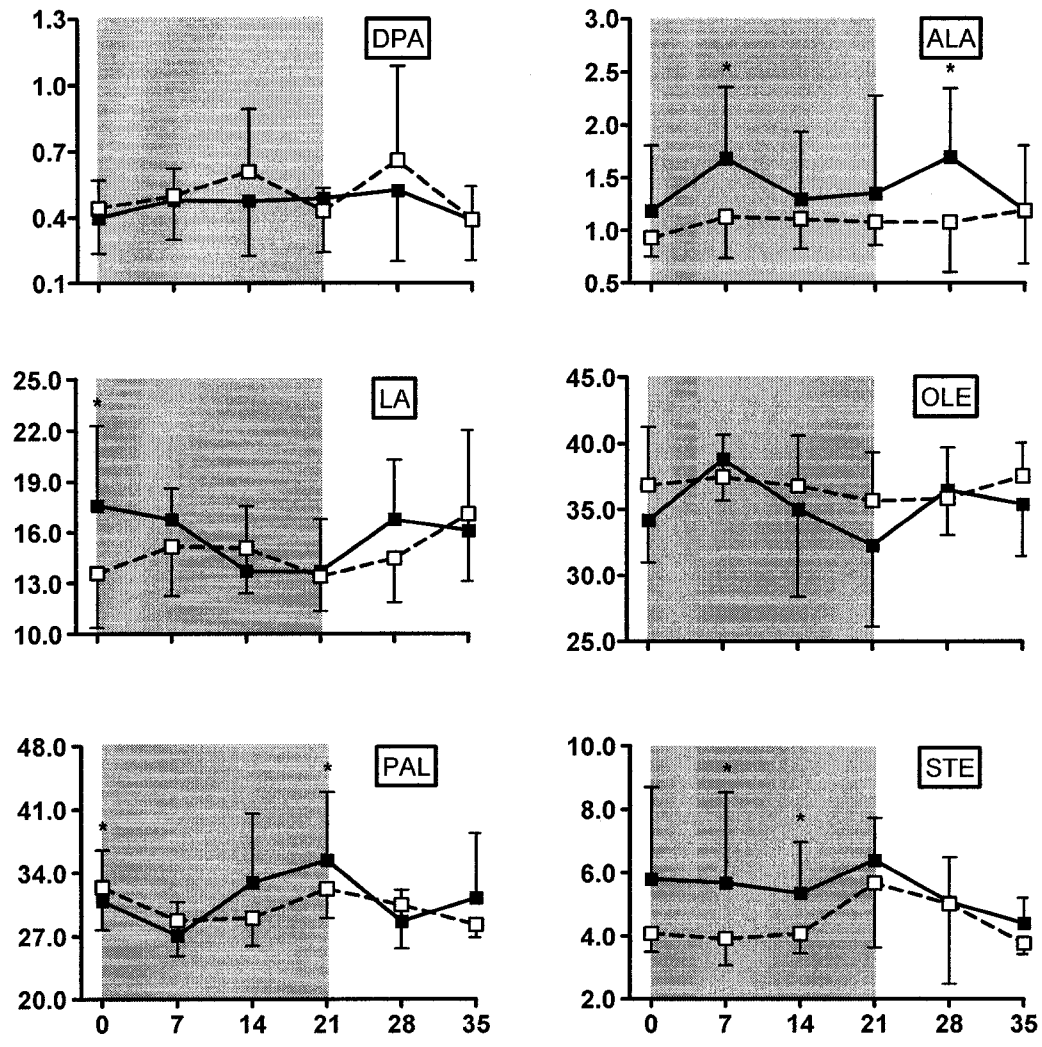
OLE : Acides oléique

STE : Acide stéarique

PAL : Acide palmitique

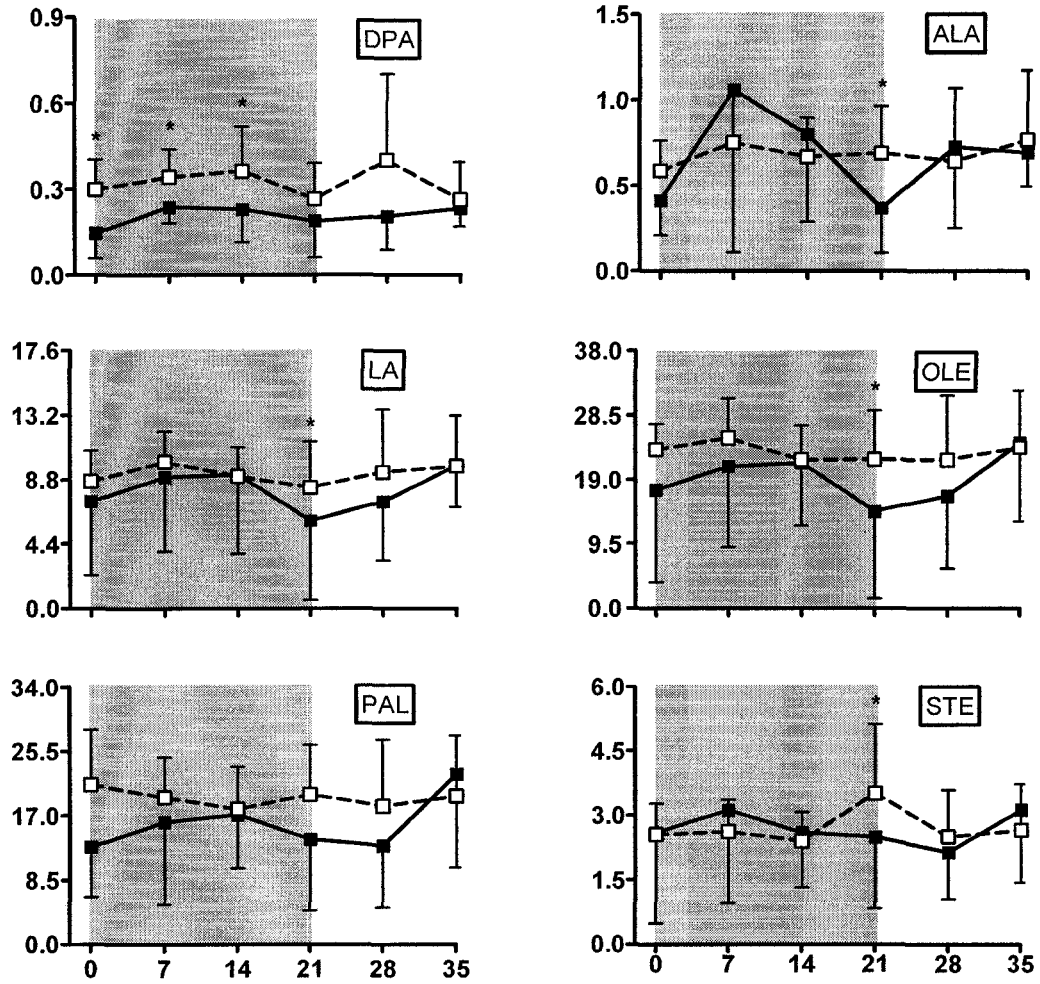
Figure 7.2.3 : Composition en acides gras des triglycérides plasmatiques.

A. Proportion des acides gras (%)





B. Concentration des acides gras (mg/dl)



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3,

DPA : Acide docosapentaénoïque

ALA : Acide alpha-linolénique

LA : Acide linoléique

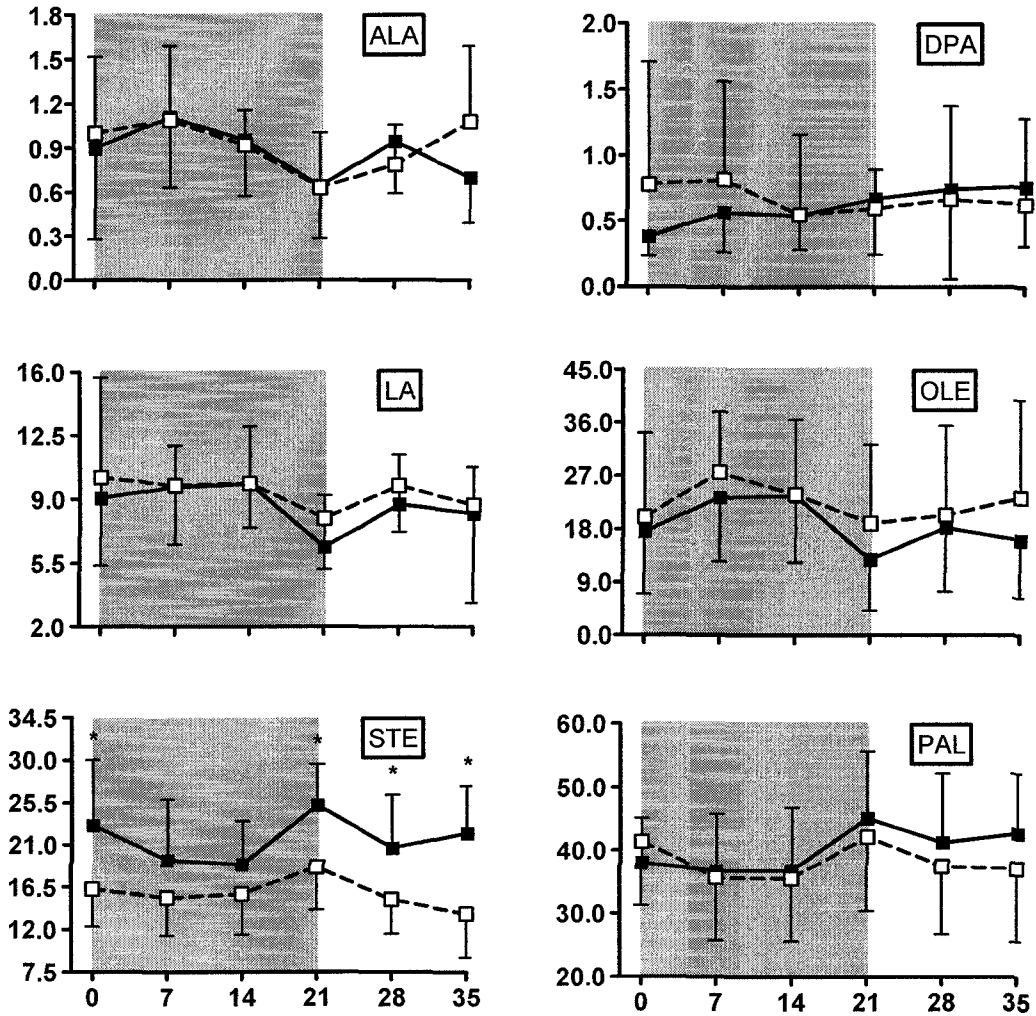
OLE : Acides oléique

STE : Acide stéarique

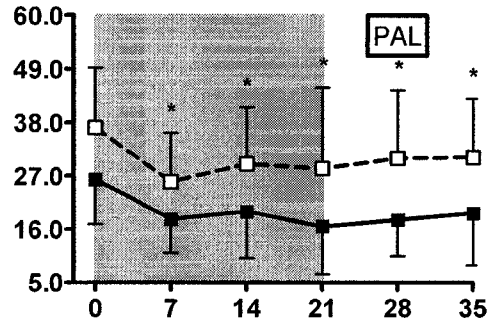
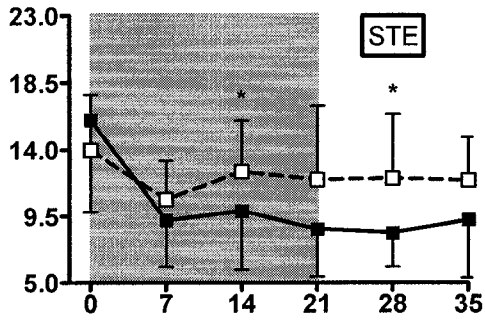
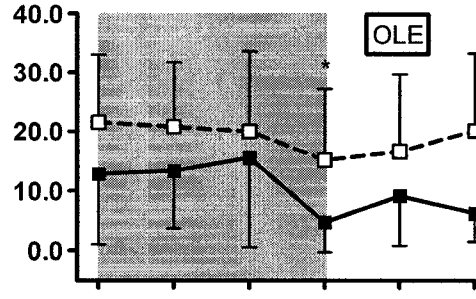
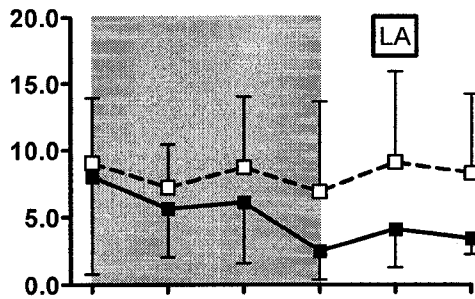
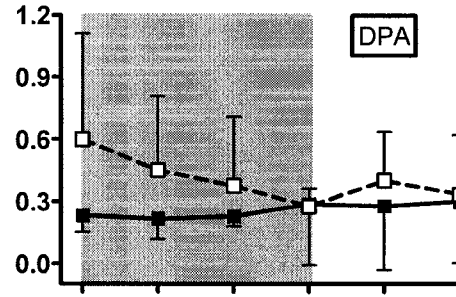
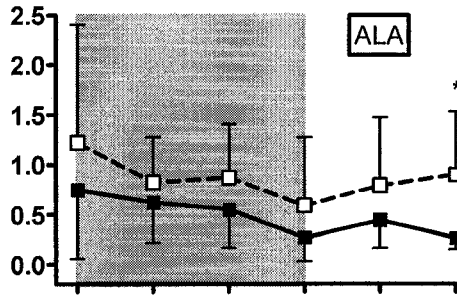
PAL : Acide palmitique

Figure 7.2.4 : Composition en acides gras des acides gras libres plasmatiques.

A. Proportion des acides gras (%)



B. Concentration des acides gras (mg/dl)



Les participants jeunes (n = 9) sont représentés par : ■ et les participants âgés (n = 10) par : □.

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type.

Les valeurs entre les participants jeunes et âgés sont considérées significativement différentes (\*) si  $p < 0,05$ .

Le carré gris représente la période de supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3,

DPA : Acide docosapentaénoïque

ALA : Acide alpha-linolénique

LA : Acide linoléique

OLE : Acides oléique

STE : Acide stéarique

PAL : Acide palmitique

## 7.3 Annexe C : Formulaire de consentement

### 7.3.1 Étude SUPPLÉMENT

#### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT À LA RECHERCHE

Vous êtes invité(e) à participer à un projet de recherche. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots ou certaines informations que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions.

Pour participer à ce projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin de ce document et une copie signée et datée vous sera remise pour vos dossiers.

**Titre du projet :** Acides gras oméga-3 et captation cérébrale du glucose chez la personne âgée.

**Numéro du projet :** 2005/07/CUNNANE

**Chercheur principal :** Stephen Cunnane

**Étudiants :** Milène Vandal

**Infirmière :** Julie Desgagné

**Financement du projet de recherche**

Le chercheur a reçu des fonds des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour mener à bien ce projet de recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à ce projet de recherche.

#### OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE

Le but de ce projet consiste à vérifier si la graisse de poisson (acides gras oméga-3) influence la façon dont le cerveau humain tire son énergie (substrats énergétiques) à partir du glucose (sucre). Afin de réaliser cet objectif, diverses mesures seront obtenues chez des adultes jeunes ou âgés.

#### MOTIF DU RECRUTEMENT

Vous êtes invité(e) à participer à ce projet de recherche parce que vous êtes en bonne santé et que vous êtes dans un des groupes d'âge suivant : 18-30 ans, 70 ans et plus. De plus, il est possible que vous ayez été approché(e) parce que vous avez déjà été impliqué(e) dans d'autres projets de recherche et que vous avez donné votre accord pour être contacté(e) à nouveau.

## NATURE DE VOTRE PARTICIPATION

Vous serez convoqué (e) à un essai préliminaire pour vérifier si vous êtes apte à participer à ce projet. L'essai préliminaire requiert de fournir un échantillon de sang et de répondre à un questionnaire.

### Visite préliminaire:

Après avoir jeûné durant 12 heures, vous devrez vous rendre à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Pavillon Argyll, Annexe Norton, Local 2717 ou pavillon d'Youville, loca 2417). Julie Desgagné sera l'infirmière qui vous rencontrera à cet endroit. Elle vous demandera de compléter un questionnaire portant sur votre santé générale. Elle prélèvera aussi un échantillon sanguin pour l'analyse du compte sanguin total, des électrolytes (sodium, potassium, chlorures), de la créatinine, de l'albumine (pour le risque de malnutrition), du glucose (sucre) et de l'hémoglobine A1c (risque de diabète), de la fonction hépatique (ALT, AST), du métabolisme des lipides (cholestérol, triglycérides), de l'état immunitaire (CRP) et de la fonction thyroïdienne (hormone thyroïdienne). L'échantillon de sang servira aussi à mesurer le taux d'oméga-3 dans le plasma.

Lors de la prise de sang, une aiguille sera introduite dans une veine de votre bras ou de votre main et 24 millilitres (environ cinq cuillères à thé) de sang seront prélevés dans des tubes. Ceci sera effectué par une infirmière. Vous pourriez ressentir un inconfort lors de l'insertion de l'aiguille (habituellement mineur) et une marque bleue pourrait apparaître ensuite. Cette marque disparaît généralement après quelques jours.

Pour ces tests sanguins, des résultats en dehors des normes anticipées pourraient mener à votre exclusion de ce projet. On vous remettra aussi un jus de fruits suite au prélèvement.

Si votre essai préliminaire est un succès, vous serez invité (e) à participer au projet. Le projet de recherche consiste à prendre deux capsules d'huile d'oméga-3 (Genuine Health O3mega+ think) chaque jour pour trois semaines. Vous devrez vous présenter à chaque semaine durant la supplémentation et les deux semaines qui suivent pour un prélèvement de sang et d'haleine.

Semaine 1

Vous devrez vous présenter à jeun depuis 12 heures la veille à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Local 2417 pavillon d'Youville ou local 2717 pavillon Argyll, édifice Norton). On vous prélèvera un échantillon d'haleine et vous recevrez des gélules d'oméga-3 pour la semaine. On vous remettra aussi un jus de fruits suite au prélèvement. Au cours de cette semaine, vous devrez consommer deux gélules d'oméga-3 par jour.

#### Semaine 2

Vous devrez vous présenter à jeun depuis 12 heures la veille à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Local 2417 pavillon d'Youville ou local 2717 pavillon Argyll, édifice Norton), entre 7h00 et 9h00. On vous prélèvera un échantillon d'haleine et de sang (8ml, 2 cuillères à thé). Vous devrez remettre les gélules qui restent de la semaine précédente et vous recevrez des gélules d'oméga-3 pour la semaine. On vous remettra aussi un jus de fruits suite au prélèvement. Au cours de cette semaine, vous devrez consommer deux gélules d'oméga-3 par jour.

#### Semaine 3

Vous devrez vous présenter à jeun depuis 12 heures la veille à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Local 2417 pavillon d'Youville ou local 2717 pavillon Argyll, édifice Norton), entre 7h00 et 9h00. On vous prélèvera un échantillon d'haleine et de sang (8ml, 2 cuillères à thé). Vous devrez remettre les gélules qui restent de la semaine précédente et vous recevrez des gélules d'oméga-3 et des tubes pour la semaine. On vous remettra aussi un jus de fruits suite au prélèvement. Au cours de cette semaine, vous devrez consommer deux gélules d'oméga-3 par jour et fournir un échantillon d'haleine deux heures après avoir consommé les gélules. On vous demandera également d'indiquer l'heure de la prise des gélules et l'heure du prélèvement d'haleine.

#### Semaine 4

Vous devrez vous présenter à jeun depuis 12 heures la veille à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Local 2417 pavillon d'Youville ou local 2717 pavillon Argyll, édifice Norton), entre 7h00 et 9h00. Vous devrez remettre les gélules qui restent de la semaine précédente. On vous prélèvera un échantillon d'haleine et de sang (8ml, 2 cuillères à thé). On vous remettra aussi un jus de fruits suite au prélèvement.

#### Semaine 5 et 6

Vous devrez vous présenter à jeun depuis 12 heures la veille à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Local 2417 pavillon d'Youville ou local 2717 pavillon Argyll, édifice Norton), entre 7h00 et 9h00. On vous prélèvera un échantillon d'haleine et de sang (8ml, 2 cuillères à thé). On vous remettra aussi un jus de fruits suite au prélèvement.



## AVANTAGES

Il n'y a pas de bénéfices directs associés à votre participation à cette étude. Votre participation aidera toutefois l'équipe de recherche à découvrir la façon dont le cerveau obtient l'énergie (substrats énergétiques) pour fonctionner normalement. Vous contribuerez ainsi à l'avancement des connaissances scientifiques.

## INCONVÉNIENTS

Cette étude comporte certains inconvénients tel que 1) consommer deux capsules d'oméga-3 par jour durant trois semaines, 2) fournir un échantillon d'haleine à chaque jour durant la troisième semaine de supplémentation et 3) sentir un léger inconfort au cours du prélèvement sanguin.

## RISQUES

Il est entendu que votre participation à ce projet de recherche n'implique pas de risques médicaux. Également, il est entendu que ma participation n'aura pas d'effets sur aucune autre médication que je pourrais recevoir.

## RETRAIT DE VOTRE PARTICIPATION PAR LE CHERCHEUR

Il est possible que le chercheur décide de retirer votre participation au projet dans le cas où vous ne prenez pas votre supplémentation pour plus de deux jours dans la même semaine ou encore que vous ne vous présentiez pas aux visites hebdomadaires. Dans ce cas, il est entendu qu'il vous en fera part dans les plus brefs délais et qu'il justifiera une telle démarche.

## AUTORISATION DE TRANSMETTRE LES RÉSULTATS

Il est possible que les résultats obtenus lors des séances d'évaluation révèlent des informations méritant d'être transmis à un médecin.

Dans cette éventualité :

1) Souhaitez-vous que les responsables de ce projet transmettent les résultats de votre évaluation à votre médecin de famille ou aux autres intervenants de l'établissement si cela s'avère nécessaire ?

Oui  Nom et adresse du médecin traitant :

---

---

Non

2) Si vous n'avez pas de médecin de famille, souhaitez-vous que les responsables de ce projet vous remettent une copie des résultats obtenus ?

Oui  Non

### ÉTUDE ULTÉRIEURE

Il se peut que les résultats obtenus suite à cette étude donnent lieu à une autre recherche. Dans cette éventualité, autorisez-vous le chercheur principal de ce projet à vous contacter et à vous demander si vous seriez intéressé(e) à participer à une nouvelle recherche ?

Oui  Non

### ÉCHANTILLONS DE SANG POUR L'ÉTUDE EN COURS OU POUR DES RECHERCHES FUTURES OU POUR DES BIOBANQUES

Il se peut que les échantillons de sang et d'haleine collectés lors de ce projet puissent être analysés par la suite pour d'autres fins. Si cela survient, j'autorise le Chercheur Principal à me contacter de nouveau pour savoir si je consens à ces analyses ultérieures:

Oui  Non

### COMPENSATIONS FINANCIÈRES

Un montant de 25\$ vous sera remis pour vos frais de déplacement, à chaque visite.

### CONFIDENTIALITÉ

Durant votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires à la bonne conduite du projet de recherche seront recueillis.

Ces renseignements comprendront les informations telles que votre état de santé présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir lors de ce projet de

recherche. Votre dossier comprendra aussi d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance, votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis au cours du projet de recherche demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de recherche.

## **PARTAGE, SURVEILLANCE ET PUBLICATIONS**

Le chercheur principal utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet de recherche décrits dans ce formulaire d'information et de consentement.

Les données du projet seront conservées pendant 5 ans par le chercheur responsable du projet de recherche. Après cette période, le dossier de recherche vous concernant sera détruit.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS, par une personne mandatée par le ministre de la Santé et des Services sociaux ou par une personne mandatée par la loi, par des organismes gouvernementaux de santé autorisés, tels que Santé Canada. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Les données du projet de recherche pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

## **ACCÈS À VOTRE DOSSIER DE RECHERCHE**

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, de faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et de faire des copies, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet de recherche, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet de recherche, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois le projet terminé.

## PERSONNES RESSOURCES

Pour des informations supplémentaires :

Si vous avez des questions supplémentaires, quelles qu'elles soient, concernant cette étude, vous pouvez rejoindre l'infirmière de recherche Julie Desgagné au numéro 819-821-1170, poste 3477 ou son assistante de recherche, Milène Vandal au numéro 819-821-1170 poste 2673.

Pour vos droits à titre de participant :

Si vous avez des questions ou commentaires concernant vos droits en tant qu'utilisateur du CSSS – IUGS, vous pouvez contacter la direction de la qualité, au numéro (819) 562-9121 poste 40202.

## SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES

Le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

## PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT

Il est entendu que votre participation au présent projet de recherche est tout à fait volontaire et que vous restez, à tout moment, libre de mettre fin à votre participation, pour quelque raison que ce soit, sans avoir à motiver votre décision, ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit.

## DROITS DU PARTICIPANT

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, l'établissement où se déroule ce projet de recherche de leur responsabilité civile et professionnelle.

## DÉCLARATION DE RESPONSABILITÉ DES CHERCHEURS DE L'ÉTUDE

Le chercheur principal, est responsables du déroulement du présent projet de recherche et s'engagent à respecter les obligations énoncées dans ce document. Il s'engage également à vous informer de tout élément qui serait susceptible de modifier la nature de votre consentement.

Signature du chercheur principal du projet :

\_\_\_\_\_

### DÉCLARATION DU PARTICIPANT

Je déclare avoir eu suffisamment d'explications sur la nature et le motif de ma participation au projet de recherche. J'ai lu et/ou compris les termes du présent formulaire de consentement et j'en ai reçu un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu, à ma satisfaction. J'accepte de participer à cette étude.

Signature du sujet :

\_\_\_\_\_

Signature du témoin :

\_\_\_\_\_

### DÉCLARATION DU RESPONSABLE DE L'OBTENTION DU CONSENTEMENT

Je soussigné(e) \_\_\_\_\_ certifie avoir expliqué au signataire intéressé les termes du présent formulaire, avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard ; lui avoir clairement indiqué qu'il reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus.

Signature du responsable de l'obtention du consentement :

\_\_\_\_\_

Signature du témoin :

\_\_\_\_\_

Fait à Sherbrooke, le \_\_\_\_\_ 2006.

Souhaitez-vous recevoir le journal Encrâge, du Centre de recherche sur le vieillissement ?

Oui

Non

### 7.3.2 Étude TRACEUR

#### FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT À LA RECHERCHE

**Titre du projet :** Acides gras oméga-3 et métabolisme du glucose lors du vieillissement

**Numéro de l'étude :** 2005/07/CUNNANE

**Chercheur principal :** Stephen C. Cunnane

**Infirmière :** Julie Desgagné

**Étudiante :** Milène Vandal

Financement du projet de recherche

Le chercheur a reçu des fonds des Instituts de recherche en santé du Canada pour mener à bien ce projet de recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à ce projet de recherche.

\*\*\*\*\*

Vous êtes invité(e) à participer à une étude visant à étudier l'impact de l'âge sur le métabolisme de deux oméga-3: l'acide docosahexaénoïque (DHA) et son précurseur, l'acide alpha-linolénique (ALA).

Les renseignements donnés sur le présent formulaire visent à vous aider à comprendre exactement ce que nous vous demandons de manière que vous puissiez décider si vous voulez ou non participer à cette étude.

Nous vous demandons donc de lire le formulaire d'information et de consentement attentivement et de poser toutes les questions que vous souhaitez poser avant de décider si vous participerez ou non à l'étude. Vous pouvez prendre tout le temps que vous voulez avant de prendre votre décision et vous êtes libre de consulter les personnes de votre choix. Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et si vous décidez de ne pas participer à l'étude, cette décision ne pourra en aucun cas vous nuire.

Pour participer à ce projet de recherche, vous devrez signer le consentement à la fin de ce document et une copie signée et datée vous sera remise pour vos dossiers.

#### OBJECTIF DU PROJET DE RECHERCHE

Le but de ce projet consiste à vérifier si la graisse de poisson (acides gras oméga-3) influence la façon dont le cerveau humain tire son énergie

(substrats énergétiques) à partir du glucose (sucre). Afin de réaliser cet objectif, diverses mesures seront obtenues chez des adultes jeunes ou âgés.

## NATURE DE VOTRE PARTICIPATION

Vous serez convoqué (e) à un essai préliminaire pour vérifier si vous êtes apte à participer à ce projet. L'essai préliminaire requiert de fournir un échantillon de sang et de répondre à un questionnaire.

### Visite préliminaire:

Après avoir jeûné durant 12 heures, vous devrez vous rendre à l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (Pavillon Argyll, Annexe Norton, Local 2717 ou pavillon d'Youville, local 2417). Julie Desgagné sera l'infirmière qui vous rencontrera à cet endroit. Elle vous demandera de compléter un questionnaire portant sur votre santé générale. Elle prélèvera aussi un échantillon sanguin pour l'analyse du compte sanguin total, des électrolytes (sodium, potassium, chlorures), de la créatinine, de l'albumine (pour le risque de malnutrition), du glucose (sucre) et de l'hémoglobine A1c (risque de diabète), de la fonction hépatique (ALT, AST), du métabolisme des lipides (cholestérol, triglycérides), de l'état immunitaire (CRP) et de la fonction thyroïdienne (hormone thyroïdienne). L'échantillon de sang servira aussi à mesurer le taux d'oméga-3 dans le plasma.

Lors de la prise de sang, une aiguille sera introduite dans une veine de votre bras ou de votre main et 24 millilitres (environ cinq cuillères à thé) de sang seront prélevés dans des tubes. Ceci sera effectué par une infirmière. Vous pourriez ressentir un inconfort lors de l'insertion de l'aiguille (habituellement mineur) et une marque bleue pourrait apparaître ensuite. Cette marque disparaît généralement après quelques jours. Pour ces tests sanguins, des résultats en dehors des normes anticipées pourraient mener à votre exclusion de ce projet. On vous remettra aussi un jus de fruits à la suite du prélèvement.

La visite préliminaire comporte également une évaluation globale des fonctions cognitives (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Il s'agit d'un examen qui permet d'évaluer certains aspects de la mémoire, du langage et de l'orientation dans le temps et dans l'espace. Cette évaluation durera environ 15 minutes.

### Description du projet

Si votre essai préliminaire démontre que vous correspondez aux critères d'inclusion, vous serez invité (e) à participer au projet. Le projet de recherche implique la consommation d'un petit déjeuner comprenant deux traceurs

isotopes stables : l'ALA et le DHA. Des prélèvements de sang et d'haleine seront effectués avant, 4 heures, 24 heures, une semaine et 4 semaines après l'ingestion des traceurs, et permettront de suivre l'incorporation de ceux-ci dans le sang (voir tableau ci-dessous). Chaque prise de sang est de 4 ml (moins d'une cuillère à thé).

Déroulement de l'étude :

Visite	Jour	Motif(s) de la visite	Heure	Durée
<b>A</b>	-	Lecture et signature du formulaire de consentement, MMSE, prise de sang	08:00	30 minutes
<b>B</b>	0	Ingestion des deux traceurs et deux prises de sang et d'haleine	08:00	4 heures
<b>C</b>	1	Prise de sang et d'haleine	08:00	30 minutes
<b>D</b>	7	Prise de sang et d'haleine	08:00	30 minutes
<b>E</b>	35	Prise de sang et d'haleine	08:00	30 minutes

Note : il est possible de changer l'heure prévue pour les visites selon votre horaire.

À chacune des visites, vous devrez vous présenter à jeun depuis 12 heures la veille. Vous ne pouvez donc ni manger ni boire, mais vous pouvez boire de l'eau et prendre vos médicaments.

## AVANTAGES

Il n'y a pas de bénéfices directs associés à votre participation à cette étude. Votre participation aidera toutefois l'équipe de recherche à découvrir la façon dont le cerveau obtient l'énergie (substrats énergétiques) pour fonctionner normalement. Vous contribuerez ainsi à l'avancement des connaissances scientifiques.

## INCONVÉNIENTS ET RISQUES

Cette étude comporte certains inconvénients tels que :



1) demeurer à l'unité métabolique durant 4 heures et fournir des échantillons d'haleine et de sang.

2) se présenter à l'unité métabolique à cinq répétitions pendant 5 semaines.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude et qui pourrait affecter votre décision de la poursuivre vous sera communiquée sans délai.

### AUTORISATION DE TRANSMETTRE LES RÉSULTATS

Il est possible que les résultats obtenus lors des séances d'évaluation révèlent des informations méritant d'être transmises à un médecin.

Dans cette éventualité :

1) Souhaitez-vous que les responsables de ce projet transmettent les résultats de votre évaluation à votre médecin de famille ou aux autres intervenants de l'établissement si cela s'avère nécessaire ?

Oui  Non et adresse du médecin traitant :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Non

2) Si vous n'avez pas de médecin de famille, souhaitez-vous que les responsables de ce projet vous remettent une copie des résultats obtenus ?

Oui  Non

### ÉTUDE ULTÉRIEURE

Il se peut que les résultats obtenus suite à cette étude donnent lieu à une autre recherche. Dans cette éventualité, autorisez-vous le chercheur principal de ce projet à vous contacter et à vous demander si vous seriez intéressé(e) à participer à une nouvelle recherche ?

Oui  Non

### UTILISATION SECONDAIRE DES DONNÉES CLINIQUES

Nous aimerions pouvoir conserver les données cliniques que nous avons recueillies à la fin du présent projet, avec votre permission. Celles-ci seront utilisées dans le cadre de projets de recherche qui porteront sur différentes

facettes du problème pour lequel vous êtes aujourd'hui approché(e). Afin de préserver votre identité, les données seront anonymisées, c'est-à-dire qu'il ne sera plus possible à quiconque de pouvoir les relier à votre identité. Nous nous engageons à respecter les mêmes règles éthiques que pour le présent projet.

Prenez note, cependant, qu'il n'est pas nécessaire de consentir à ce volet pour participer au présent projet. Si vous refusez, vos données cliniques seront détruites à la fin du projet dans le respect de la confidentialité.

Acceptez-vous que nous conservions vos données cliniques ?

Oui  Non

### COMPENSATIONS FINANCIÈRES

Il est possible que votre participation à ce projet vous occasionne des dépenses (frais de garderie, perte de salaire).

Si vous acceptez de participer, nous vous remettrons 10\$ pour vos frais de déplacement à chaque visite. De plus, nous vous verserons une compensation financière de 35\$ en guise de dédommagement pour la journée de la prise des traceurs. La compensation vous sera versée à chacune des visites, en argent comptant.

Si vous ne terminez pas le projet, vous recevrez le montant correspondant au nombre de jours de participation.

### CONFIDENTIALITÉ

Lors de votre participation à ce projet de recherche, le chercheur responsable du projet ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires à la bonne conduite du projet de recherche seront recueillis. Ils comprennent les informations suivantes :

Nom

Sexe

Date de naissance

Taille

Poids

Habitudes de vie

Résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir lors de ce projet

Tous les renseignements recueillis au cours du projet de recherche demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous ne serez identifié(e) que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable du projet de recherche.

## **PARTAGE, SURVEILLANCE ET PUBLICATIONS**

Le chercheur principal utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet de recherche décrits dans ce formulaire d'information et de consentement.

Les données du projet seront conservées pendant 5 ans par le chercheur responsable du projet de recherche. Après cette période, le dossier de recherche vous concernant sera détruit.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS, par une personne mandatée par le ministre de la Santé et des Services sociaux ou par une personne mandatée par la loi, par des organismes gouvernementaux de santé autorisés, tels que Santé Canada. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Les données du projet de recherche pourront être publiées dans des revues médicales ou partagées avec d'autres personnes lors de discussions scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

## **DROIT DE CONSULTATION DU DOSSIER DE RECHERCHE**

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, de faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et de faire des copies, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet de recherche, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique du projet de recherche, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois le projet terminé.

## **PERSONNES RESSOURCES**

Pour des informations supplémentaires :

Si vous avez des questions supplémentaires, quelles qu'elles soient, concernant cette étude, vous pouvez rejoindre l'infirmière de recherche Julie Desgagné au numéro 819-821-1170, poste 3477 ou son assistante de recherche, Milène Vandal au numéro 819-821-1170 poste 2673.

Pour vos droits à titre de participant :

Si vous avez des questions ou commentaires concernant vos droits en tant qu'utilisateur du CSSS – IUGS, vous pouvez contacter la direction de la qualité, au numéro (819) 562-9121 poste 40202.

## **SURVEILLANCE DES ASPECTS ÉTHIQUES**

Le Comité d'éthique de la recherche du CSSS – IUGS a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

## **RETRAIT DE VOTRE PARTICIPATION PAR LE CHERCHEUR**

Nous pourrions devoir interrompre le projet pour l'une des raisons qui suivent :

Si de nouvelles données montrent qu'il n'est plus acceptable sur le plan éthique de poursuivre le projet ;

Si des imprévus nous empêchent de continuer le projet ;

Si nous jugeons que ce n'est plus dans votre intérêt.

Vous serez rapidement informé(e) si le projet devait être arrêté et que les informations en notre possession sont importantes pour votre santé.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE**

Il est entendu que votre participation au présent projet de recherche est tout à fait volontaire et que vous restez, à tout moment, libre de mettre fin à votre participation, pour quelque raison que ce soit, sans avoir à motiver votre décision, ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit.

## **DROITS DU PARTICIPANT**

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement où se déroule ce

projet de recherche de leur responsabilité civile et professionnelle à votre égard.

## DÉCLARATION DE RESPONSABILITÉ DES CHERCHEURS DE L'ÉTUDE

Le chercheur principal de l'étude est responsables du déroulement du présent projet de recherche et s'engage à respecter les obligations énoncées dans ce document. Nous nous engageons également à vous informer de tout élément qui serait susceptible de modifier la nature de votre consentement.

Signature du chercheur principal du projet :

\_\_\_\_\_

## CONSENTEMENT DU PARTICIPANT

Je déclare avoir eu suffisamment d'explications sur la nature et le motif de ma participation au projet de recherche. J'ai lu et/ou compris les termes du présent formulaire de consentement et j'en ai reçu un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu, à ma satisfaction. J'accepte de participer à cette étude.

Signature du participant :

\_\_\_\_\_

Date :

\_\_\_\_\_

## DÉCLARATION DU RESPONSABLE DE L'OBTENTION DU CONSENTEMENT

Je soussigné(e) \_\_\_\_\_, certifie avoir expliqué au signataire intéressé les termes du présent formulaire, avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard ; lui avoir clairement indiqué qu'il reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus.

Signature du responsable de l'obtention du consentement :

\_\_\_\_\_

Date :

\_\_\_\_\_

Fait à Sherbrooke, le \_\_\_\_\_ 2007.

Souhaitez-vous recevoir le journal Encrâge, du Centre de recherche sur le vieillissement ?

Oui

Non

## 7.4 Annexe D : Questionnaire sur les habitudes de vie

Recherche de Milène Vandal  
(Dr Stephen Cunnane)

Étude métabolisme du DHA lors du vieillissement sain

### Informations personnelles

Nom : \_\_\_\_\_

Sexe : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Date naissance : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Téléphone : \_\_\_\_\_

Scolarité : \_\_\_\_\_

Courriel : \_\_\_\_\_

Langue : Français

Anglais

Nom du médecin traitant : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Habitudes de vie

Tabac \_\_\_\_\_

Alcool \_\_\_\_\_

Diète \_\_\_\_\_

Activité physique \_\_\_\_\_

### Histoire de santé

Poids \_\_\_\_\_

Tension artérielle \_\_\_\_\_

Taille \_\_\_\_\_

Pouls \_\_\_\_\_

### Allergies

Alimentaire : \_\_\_\_\_

Poisson   
Fruits de mer

Médicament : \_\_\_\_\_

Maladies antérieures ( $\leq 2$  ans)

Problèmes de santé	Oui	Non	Contrôlée
Diabète			
Maladie cardiaque			
Hypertension artérielle			
Problème de foie			
Cholestérol			
Thyroïde			
Problème rénal			
Articulation - Inflammation			
Cancer			
Autres :			

Chirurgie  $\leq 2$  ans : \_\_\_\_\_

Médicaments :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Vitamines, Produits naturels :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Date :

\_\_\_\_\_

Signature :